



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Ciencias de la Salud

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA BRECHA DE SEXO Y EL GENOTIPO
CFTR SOBRE LA DEBILIDAD MUSCULAR EN ADULTOS
CON FIBROSIS QUÍSTICA**

María del Mar Martínez García

Directores:

Dr. Juan Diego Ruiz Cárdenas

Dr. Juan José Rodríguez Juan

Murcia, 18 de diciembre 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

Los doctores, D. JUAN DIEGO RUIZ CÁRDENAS Y D. JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ JUAN
como directores de la Tesis Doctoral titulada:

*“Influencia de la brecha de sexo y el genotipo CFTR sobre la debilidad muscular
en adultos con fibrosis quística”*

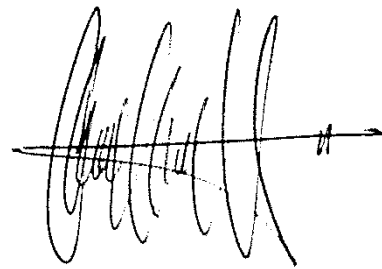
Realizada por Dña. MARÍA DEL MAR MARTÍNEZ GARCÍA en el Departamento
de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las
condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firman, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011,
1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 18 de diciembre de 2020.

Tercer Ciclo. Vicerrectorado de Investigación
Campus de Los Jerónimos. 30107 Guadalupe (Murcia)
Tel. (+34) 968 27 88 22 • Fax (+34) 968 27 85 78

DECLARACIÓN DE INTERESES

El contenido de esta tesis no ha sido utilizado para la obtención de ningún título o diploma en ninguna otra universidad o tercera institución. Desde el presente conocimiento del autor, este documento no contiene material previamente publicado o escrito por otras personas excepto en aquellas partes expresamente citadas.

A handwritten signature in black ink, consisting of several large, stylized loops and a horizontal line extending to the right.

María del Mar Martínez García
Murcia, a 18 de diciembre de 2020

AGRADECIMIENTOS

La ciencia es, sin duda, una aventura colectiva. No existe avance o evolución en el conocimiento que haya recaído en los hombros de una sola persona. Cada paso en el camino se debe a otros muchos pasos que otros dieron antes, al igual que nuestros pasos solo son parte del camino de los que vendrán después. En esta andadura, no puedo más que agradecer a los que me han acompañado y animado en esta tarea colectiva para arrojar un poco más de luz al conocimiento sobre la fibrosis quística.

No existen palabras que describan con la suficiente lealtad lo que siento, el enorme agradecimiento por el trabajo de mis inmejorables directores Juan Diego Ruiz Cárdenas y Juan José Rodríguez Juan. Con ellos he tenido un gran apoyo, tanto personal como profesional. Su entrega incondicional, abrumadora paciencia e incansable capacidad de trabajo, han hecho posible el desarrollo de esta tesis.

A la Asociación de Fibrosis Quística de la Región de Murcia. Ellos me acogieron hace ya siete años. Por aquel entonces, aun era una estudiante de último curso que solo quería vivir la experiencia de conocer el mundo de la fisioterapia respiratoria un poco más de cerca. Pocos días me bastaron para darme cuenta de que quería ser alguien que contribuyera con ayuda humana y profesional al acompañamiento de las personas y familiares que sufren esta enfermedad. Gracias por dejarme formar parte del equipo. Especialmente, gracias a mis pacientes y a sus familias por dejar que me acerque un poco más a su realidad.

A mis fieles amigas, Isa, Toñi, Paqui, Gala, Lidia y Carmen. Siempre presentes desde la infancia. Han sido y siempre serán fuente de inspiración para mí. Un poco de esta meta ha sido gracias a sus impulsos en mis momentos más bajos.

A mis padres, por haber hecho de mí una persona perseverante, contante y trabajadora. Y a mis segundos padres, mis suegros, por su apoyo moral e incondicional. Gracias por tanto cariño.

A mi Juana, mi madre, por su ternura, sencillez y sensatez. Gracias por transmitirme con tanto amor el cariño con el que se deben hacer las cosas. Aún en tu ausencia, siempre presente. A Juan Diego, mi pareja, compañero y amigo. Ambos, mis fieles compañeros. Pilares en los que siempre encuentro el mejor ejemplo.

"If I have seen further, it is by standing upon the shoulders of giants"

Issac Newton (15 de febrero, 1676)

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| CONTEXTO HISTÓRICO..... | 21 |
| RESUMEN | 27 |
| ABSTRACT..... | 29 |
| <i>CAPÍTULO I</i> | 31 |
| FIBROSIS QUÍSTICA: | 31 |
| MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA MUSCULATURA PERIFÉRICA..... | 31 |
| 1.1. FIBROSIS QUÍSTICA..... | 33 |
| 1.1.1. Definición de la fibrosis quística..... | 33 |
| 1.1.2. Prevalencia..... | 34 |
| 1.1.3. Incidencia..... | 34 |
| 1.1.4. Mortalidad | 35 |
| 1.1.5. Diagnóstico | 35 |
| 1.1.6. Genética..... | 36 |
| 1.2. DEBILIDAD MUSCULAR PERIFÉRICA EN PACIENTES CON FQ | 39 |
| 1.2.1. Estado nutricional..... | 40 |
| 1.2.2. Niveles de actividad física | 41 |
| 1.2.3. Factores inflamatorios | 42 |
| 1.2.4. Impacto de las exacerbaciones | 43 |
| 1.2.5. Consumo de corticoesteroides | 43 |
| 1.2.6. Influencia del sexo | 44 |
| 1.2.7. Manifestación de la proteína CFTR en el sistema muscular..... | 45 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 47 |
| OBJETIVOS DE LA TESIS | 51 |

| | |
|--|-----------|
| CAPÍTULO II | 55 |
| INFLUENCIA DE LA BRECHA DE SEXO EN LA FUERZA MUSCULAR Y LA MOVILIDAD FUNCIONAL EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA | 55 |
| 2.1. INTRODUCCIÓN | 57 |
| 2.2. MATERIAL Y MÉTODO | 59 |
| 2.2.1. Diseño del estudio | 59 |
| 2.2.2. Características de la muestra | 59 |
| 2.2.3. Consideraciones éticas | 60 |
| 2.2.4. Procedimiento | 60 |
| 2.2.5. Análisis estadístico | 62 |
| 2.3. RESULTADOS | 65 |
| 2.3.1. Características de la muestra | 65 |
| 2.3.2. Diferencias en la debilidad muscular y la movilidad funcional en personas con FQ y sus homólogos sanos | 68 |
| 2.3.3. Relación con la función pulmonar en pacientes con FQ | 71 |
| 2.4. DISCUSIÓN | 73 |
| 2.4.1. Limitaciones del estudio | 77 |
| 2.5. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO II | 79 |

| | |
|--|------------|
| CAPÍTULO III | 81 |
| RELACIÓN ENTRE EL GENOTIPO CFTR Y LA POTENCIA MUSCULAR ANAERÓBICA EN ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA | 81 |
| 3.1. INTRODUCCIÓN | 83 |
| 3.2. MATERIAL Y MÉTODO | 87 |
| 3.2.1. Diseño del estudio..... | 87 |
| 3.2.2. Características de la muestra | 87 |
| 3.2.3. Consideraciones éticas..... | 88 |
| 3.2.4. Procedimiento | 88 |
| 3.2.5. Análisis estadístico..... | 90 |
| 3.3. RESULTADOS..... | 93 |
| 3.3.1. Características funcionales y principales variables de fuerza..... | 93 |
| 3.3.2. Comparaciones de potencia muscular anaeróbica entre grupos | 97 |
| 3.3.3. Factores asociados a la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores: influencia del genotipo CFTR | 99 |
| 3.4. DISCUSIÓN | 103 |
| 3.4.1. Limitaciones del estudio | 107 |
| 3.5. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO III | 109 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 111 |
| ANEXOS..... | 129 |
| 4.1. ANEXO I. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN ESTUDIO I Y II | 131 |
| 4.2. ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO I Y II | 133 |
| 4.3. ANEXO III. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA ESTUDIO I Y II | 135 |
| PRODUCCIÓN CIENTÍFICA..... | 141 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|------|---|
| CFTR | Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. |
| FEV1 | Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. |
| FQ | Fibrosis quística. |
| FVC | Capacidad vital forzada. |
| ICP | Infección crónica por <i>Pseudomona aeruginosa</i> . |
| IMC | Índice de masa corporal. |
| IP | Insuficiencia pancreática. |
| STS | Sit to stand. |

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO I

Figura 1.1. *Clasificación gráfica de la proteína CFTR basada en su función.* 38

CAPÍTULO II

Figura 2. 1 *Comparación entre pacientes con FQ y controles sanos.*..... 69

CAPÍTULO III

Figura 3.1. *Gráfico de barras de error de la potencia muscular anaeróbica en los diferentes grupos categorizados por la función residual de la proteína CFTR.* 97

Figura 3.2. *Gráfico de dispersión.* 101

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO II

| | |
|---|----|
| Tabla 2.1. <i>Características de la muestra (n = 76)</i> | 66 |
| Tabla 2.2. <i>Fuerza muscular y movilidad funcional</i> | 67 |
| Tabla 2.3. <i>Comparaciones entre grupos</i> | 70 |
| Tabla 2.4. <i>Relación entre la fuerza muscular, la movilidad funcional y la función pulmonar en pacientes con FQ (n = 38)</i> | 71 |

CAPÍTULO III

| | |
|---|-----|
| Tabla 3.1. <i>Características de la muestra (n=80)</i> | 94 |
| Tabla 3.2. <i>Agrupación para el genotipo CFTR (n = 39). Nomenclatura CFTR por nombres heredados</i> | 95 |
| Tabla 3.3. <i>ANOVA unidireccional para la potencia muscular anaeróbica entre comparaciones grupales</i> | 98 |
| Tabla 3.4. <i>Análisis post-hoc para la potencia muscular anaeróbica entre las comparaciones grupales</i> | 98 |
| Tabla 3.5. <i>Criterio de información de Akaike de los parámetros del modelo para predecir la potencia muscular de las extremidades inferiores</i> | 100 |

CONTEXTO HISTÓRICO

CONTEXTO HISTÓRICO

Los primeros datos oficiales que disponemos sobre el conocimiento de la enfermedad se remontan a 1936, cuando el pediatra suizo Guido Fanconi von Grebel utilizó por primera vez el término «fibrosis quística» (FQ) para dar nombre a una enfermedad asociada a la edad infantil que cursaba con insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar crónica (Fanconi, Uehlinger, & Knauer, 1936). Lamentablemente, su publicación no tuvo gran repercusión por ser escrita en el idioma alemán.

Dos años más tarde, la patóloga estadounidense Dorothy H. Andersen obtuvo mayor repercusión con su publicación cuando se encargó de describir los cambios histológicos del páncreas de los niños que padecían esta enfermedad, denominándola como «fibrosis quística del páncreas» (Dorothy H. Andersen, 1938). Este mismo año, los también estadounidenses Kenneth Blackfan y Charles May describieron los resultados obtenidos tras la observación del páncreas de 35 niños en los que encontraron dilatación de los conductos y acinos, además de atrofia y fibrosis en los tejidos de dicho órgano que atribuyeron a la presencia de secreciones pancreáticas de gran viscosidad (Blackfan & May, 1938).

Mientras las investigaciones se centraban casi de manera exclusiva en las alteraciones y disfunciones del páncreas, el conocido pediatra y oncólogo Sydney Farber puso de manifiesto en una de sus investigaciones que la enfermedad no sólo afectaba exclusivamente al páncreas, sino que estos pacientes podían sufrir alteración nutricional crónica, enfermedad celíaca ideopática y enfermedad respiratoria crónica, describiendo de esta forma por primera vez una enfermedad multisistémica que fue denominada por entonces como «mucoviscidosis» (Farber, Shwachman, & Maddock, 1943).

A finales de la primera mitad del siglo XX, la patogenia de la enfermedad seguía siendo un problema sin resolver. El hecho de que los niños nacidos de los mismos progenitores presentaran fibrosis pancreática sugería que la enfermedad podría ser de origen hereditario. Sin embargo, dichas observaciones también podían ser compatibles con la hipótesis de algún tipo de infección intrauterina o incluso de una deficiencia nutricional durante el embarazo. Tras el estudio genético realizado en un centenar de familias por la patóloga Dorothy H. Andersen y el Dr.

Richard G. Hodges, los resultados invitaron a considerar que esta enfermedad podría ser transmitida de padres a hijos en una proporcionalidad reducida, indicando la posibilidad de ser una enfermedad genética de tipo autosómica recesiva. No obstante, ambos autores aceptaban la hipótesis de la insuficiencia nutricional como un factor añadido a la explicación genética, que incluso llegaron a relacionar con las lesiones a nivel pulmonar después del nacimiento (D. H. Andersen & Hodges, 1946).

En 1983, estas dudas se fueron disipando y la enfermedad ya era reconocida de origen genético caracterizada como una enfermedad exocrina que afectaba al transporte de electrolitos. El profesor universitario Paul Quinton, motivado por ser diagnosticado de esta enfermedad a los 19 años de edad, fue el encargado de estudiar el comportamiento de las glándulas sudoríparas, demostrando que existía una impermeabilidad al cloro que podría ser la responsable de las disfunciones en el páncreas, los pulmones y los intestinos. Esta alteración también provocaría que el sudor con altas concentraciones de sal quedara en la superficie de la piel de las personas que padecían esta enfermedad (Quinton, 1983).

Previamente, desde las múltiples observaciones realizadas en estos pacientes que mostraban una alta concentración de sodio y cloro en el sudor, se instauró una prueba diagnóstica que consistía en colocar sobre el cuerpo del paciente bolsas de plástico con agua caliente para estimular la sudoración. Sin embargo, este método no era bien tolerado por el paciente debido a complicaciones tales como un exceso de temperatura corporal (hiperpirexia) que podría desencadenar en un golpe de calor (Gibson & Cooke, 1959). Adicionalmente, surgió otra alternativa, la inyección directa de un agente colinérgico por vía intradérmica con el mismo objetivo de aumentar la sudoración (Mauer & West, 1956). Esta segunda opción fue abandonada por ser dolorosa durante su aplicación.

El primer método diagnóstico rápido, indoloro, seguro y fiable fue descrito por L. Gibson y R. Cooke en 1959 a través de la medición de los niveles de cloro en el sudor utilizando el método de iontoforesis con pilocarpina. Esto supuso un avance considerable sobre el diagnóstico de la enfermedad que hoy en día se sigue utilizando (Gibson & Cooke, 1959).

A finales de los años 70 las primeras investigaciones con resultados satisfactorios para el cribado neonatal se dieron en el laboratorio del Departamento Pediátrico de la Facultad de Medicina de Auckland (Nueva Zelanda), que desarrolló el primer protocolo de cribado neonatal con una alta sensibilidad y alto grado de estabilidad en la recolección muestral (Crossle, Elliot, & Smith, 1979). Los protocolos de cribado neonatal se fueron implantando progresivamente en Australia, Norteamérica y algunos países de Europa (Castellani & Massie, 2014). El rápido diagnóstico junto con un exhaustivo e inmediato seguimiento del equipo médico demostró ser un importante avance para mejorar las complicaciones del sistema respiratorio, pancreático o nutricional en estos pacientes (Cystic Fibrosis Foundation et al., 2009; Sims, McCormick, Mehta, Mehta, & Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database, 2005). Mientras que este protocolo diagnóstico se comenzaba a poner en práctica a finales de los años 90 en algunas Comunidades Autónomas de España (Couce, 2019), el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud no lo aprobó hasta julio de 2013 (Orden SSI/2065/2014 en el BOE de 31 octubre de 2014). A día de hoy, todas las Comunidades Autónomas españolas incluyen el rastreo de la FQ en el cribado neonatal.

La Región de Murcia fue una de las pioneras en implementar la detección de la enfermedad en sus protocolos de cribado neonatal. Además, desde hace 20 años cuenta con la «Unidad Regional de Fibrosis Quística» compuesta por un equipo multidisciplinar que está ubicada en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Asociación de Fibrosis Quística Región de Murcia, 2016).

A finales del siglo XX se descubrió uno de los hallazgos más importantes en el estudio de la enfermedad. Los investigadores Lap-Chee T. y colaboradores (1985) descubrieron una alteración genética en los pacientes que permitió establecer la relación causal entre este polimorfismo y el desarrollo de la enfermedad. Cuatro años más tarde la genetista Kerem Bat-Sheva y colaboradores (1989) descubrieron la primera y más frecuente mutación genética que se situaba en la posición 508 del cromosoma 7 (Regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística – CFTR) denominándola como F508del. A día de hoy, esta mutación es considerada como una de las que peor expresión fenotípica genera en estos pacientes y continúa siendo la más frecuente (Salvatore, Scudiero, & Castaldo, 2002; Tesse et al., 2011).

En 1990, se inician los tratamientos en formato inhalado para fluidificar las características secreciones espesas de estos pacientes. Es el caso del recombinante humano DNasa y soluciones salinas hipertónicas inhaladas aplicadas en niños mayores de seis años que mostraron disminuir la viscosidad del esputo y mejorar el aclaramiento mucociliar. Todo ello supuso un gran avance en la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo el número de infecciones y exacerbaciones respiratorias (Elkins et al., 2006; Fuchs et al., 1994). De la misma forma, algunos antibióticos como la tobramicina o la azitromizina, mostraron ser muy útiles en aquellos pacientes con infección crónica por *Pseudomona*, una de las bacterias más presentes en esta población (Ramsey et al., 1999; Saiman et al., 2003).

En la actualidad, las principales líneas de investigación se centran en la medicina personalizada, cuyo objetivo final es «normalizar» la vida de las personas que padecen esta enfermedad. Esto ha sido facilitado gracias a un diagnóstico temprano que proporciona un seguimiento y tratamiento precoz en las etapas iniciales de la vida gracias a los programas de detección neonatal. Ahora, se dispone de un arsenal terapéutico cada vez más amplio para intentar modular y normalizar completamente la función de la proteína CFTR. Ya se comercializan dos agentes encargados de mejorar la función de esta proteína y muchos otros están en desarrollo (Mondejar-Lopez, Pastor-Vivero, Sanchez-Solis, & Escribano, 2017).

Sin embargo, a día de hoy todavía nos queda mucho por descubrir y aportar a esta enfermedad. Como dijo Jack Riordan, uno de los descubridores del gen CFTR.

*«The disease has contributed much more to science
than science has contributed to the disease».*

RESUMEN

La «fibrosis quística» (FQ) se define como una enfermedad genética con afectación multisistémica debido a la alteración de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Los pacientes que sufren esta enfermedad se caracterizan por tener una función muscular periférica deficiente. Esta alteración muscular repercute negativamente en la capacidad para generar fuerza y, por lo tanto, en la funcionalidad durante las actividades de la vida. Aunque las complicaciones respiratorias conllevan una capacidad de esfuerzo reducida y son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, la disfunción pulmonar no explica todos los aspectos limitantes y discapacitantes que sufren estos pacientes durante las actividades de su vida diaria. En el **Capítulo I** se exponen los diversos factores que precipitan una pérdida de fuerza y funcionalidad en estos pacientes. Conocer los factores que contribuyen a la debilidad muscular periférica nos permitirá elaborar intervenciones específicas e individualizadas para mejorar las deficiencias de la musculatura periférica, la calidad de vida relacionada con la salud y la mortalidad en estos pacientes.

A pesar de que el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado en las últimas décadas, sigue existiendo una peor evolución en el caso de las mujeres que padecen esta enfermedad. Esto ha sido denominado en la literatura científica como «brecha de sexo en la FQ». En el **Capítulo II** se analiza este factor intrínseco que podría dar explicación a la pérdida de fuerza de estos pacientes. Los objetivos fueron determinar si existen diferencias en la fuerza muscular y la movilidad funcional con respecto al sexo y analizar si los resultados obtenidos están relacionados con la función pulmonar. Los resultados mostraron una peor función durante la prueba de levantarse de una silla en todas las variables analizadas (tiempo, velocidad y potencia) (rango η^2 : 0,21–0,23; $P < 0,05$), así como una velocidad de marcha reducida (η^2 : 0,11; $P < 0,05$) y una fuerza de presión manual más débil (η^2 : 0,12; $P < 0,05$) en las mujeres con FQ cuando fueron comparadas con los controles sanos. Por el contrario, los pacientes masculinos mostraron una peor función en la prueba de levantarse de la silla (rango η^2 : 0,13–0,19; $P < 0,05$), pero no se encontraron diferencias en la fuerza de presión manual y la velocidad de marcha en comparación con los controles sanos. Además, las mujeres con FQ mostraron una relación moderada

entre la fuerza muscular, la movilidad funcional y la función pulmonar ($|r| = 0,45-0,49$; $P \leq 0,05$), mientras que no se observaron relaciones en los hombres con FQ. Estos resultados sugieren un efecto importante de la brecha de sexo sobre la debilidad muscular y la movilidad funcional en estos pacientes.

En el **Capítulo III** se analizan los factores asociados con la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores con especial atención al genotipo CFTR en adultos con FQ. El objetivo de este estudio fue determinar posibles diferencias en la potencia muscular anaeróbica entre pacientes con genotipo CFTR más severo, con aquellos pacientes con genotipo CFTR menos severo, y con sus respectivos homólogos sanos (CFTR no afectada). La clasificación basada en la función CFTR utilizada en nuestro estudio mostró una mejor función pulmonar y una menor prevalencia de insuficiencia pancreática e infección crónica por *P. aeruginosa* en los pacientes agrupados como genotipo menos severo en comparación con los agrupados como genotipo más severo ($P < 0,05$). Además, los resultados mostraron un déficit en la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores para los pacientes agrupados como genotipo CFTR menos severo (Hedges' g: 1,26) y para aquellos agrupados como genotipo CFTR más severo (Hedges' g: 1,32) en comparación con los sujetos sanos, mientras que no se encontraron diferencias entre los grupos CFTR en un análisis univariado. Sin embargo, cuando se analizaron varios factores de confusión (edad, sexo, insuficiencia pancreática o infección crónica por *P. aeruginosa*) junto con el genotipo CFTR, la potencia muscular anaeróbica fue explicada en un 35% de la varianza ($P < 0,001$). Los resultados del presente estudio sugieren que el genotipo CFTR podría considerarse como un factor potencial de reducción del rendimiento anaeróbico en adultos con FQ. Estos hallazgos subrayan la importancia de las intervenciones de ejercicio de forma temprana en la FQ, especialmente en aquellos con peor fenotipo clínico y una proteína CFTR disfuncional.

Palabras clave: Fibrosis quística, brecha de sexo, CFTR, genotipo, fuerza muscular, movilidad funcional.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR). Skeletal muscle dysfunction is characterized in these patients. This muscle impairment impacts negatively to force production and the functional ability to develop activities of daily living. Although respiratory complications lead to reduced exercise capacity and are one of the main causes of morbidity and mortality, lung dysfunction cannot explain overall aspects of reduced functional capability of daily living activities in CF patients. **Chapter I** explains several factors which induce to loss of muscle strength and function in these patients. Knowing the factors that contribute to peripheral muscle weakness will allow us to develop specific and individual interventions in order to improve peripheral muscle impairment, health related quality of life, and mortality in these patients.

Although the prognostic of CF has continued to improve over the last decades, there is still a worse evolution of the disease for CF females. These differences between sexes have been named as “CF sex gap”. **Chapter II** analyzes this intrinsic factor which could add further explanation to muscle weakness in these patients. The aims were to determine whether there were differences in muscle weakness and functional mobility between patients with CF and healthy controls with regard to sex; and to ascertain whether these differences (if any) were related to lung function in patients with CF. The results showed a worse functional mobility during the sit-to-stand test in all variables analyzed (time, velocity, and power) (range η_p^2 : 0.21–0.23; $P < 0.05$), reduced walking speed (η_p^2 : 0.11; $P < 0.05$), and worse handgrip strength (η_p^2 : 0.12; $P < 0.05$) for CF females compared to healthy controls. However, CF males showed a worse functional mobility during the sit-to-stand test (range η_p^2 : 0.13–0.19; $P < 0.05$), but no differences were found for handgrip strength and walking speed compared to healthy controls. Additionally, CF females showed moderate relationship between muscle strength, functional mobility, and lung function ($|r| = 0.45$ – 0.49 ; $P \leq 0.05$) whereas no relationships were observed for males with CF. These results suggest an important effect of sex gap on muscle weakness and functional mobility in patients with CF.

Chapter III explores associated factors to anaerobic muscle power of lower limbs with special attention to CFTR genotype in adults with CF and to determine possible differences in anaerobic muscle power among patients with more severe CFTR genotype with that of patients with less severe CFTR genotype, and with healthy controls (CFTR wild-type). Classification-based on CFTR function showed better lung function and lower prevalence of pancreatic insufficiency, and chronic infection with *P. aeruginosa* in patients grouped as less severe compared to those grouped as more severe genotype ($P < 0.05$). Reduced anaerobic muscle power was observed in patients grouped as less severe (Hedges' g : 1.26) and more severe genotype (Hedges' g : 1.32) compared to healthy subjects, whereas no differences were observed between CFTR groups in univariate-analysis. However, when several confounding factors (age, sex, pancreatic insufficiency or chronic infection with *P. aeruginosa*) were analyzed together with CFTR genotype, anaerobic muscle power was explained by 35% of variance ($P < 0.001$). The results of the present study suggest that CFTR genotype could be considered as a potential factor of reduced anaerobic performance in CF adults. These findings underline the importance of early exercise interventions in CF especially in those with worse clinical phenotype and dysfunctional CFTR protein.

Keywords: Cystic fibrosis, sex gap, CFTR, genotype, muscle strength, functional mobility.

Capítulo I

Fibrosis quística:

**Manifestación de la enfermedad
en la musculatura periférica**

Capítulo I

FIBROSIS QUÍSTICA: MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA MUSCULATURA PERIFÉRICA

1.1. FIBROSIS QUÍSTICA

1.1.1. Definición de la fibrosis quística

La «fibrosis quística» (FQ) (CF; OMIM: 219700) es una enfermedad genética de tipo autosómica recesiva causada por una mutación en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica una proteína denominada «reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística» (CFTR). Esta proteína se encuentra en la superficie apical de las células epiteliales secretoras, alterando el transporte de cloro y sodio, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas (Rowe, Miller, & Sorscher, 2005).

Esta enfermedad se transfiere de padres a hijos en una proporción reducida. El término autosómico recesivo significa que cuando ambos padres son portadores del gen afectado, la probabilidad de adquirir esta enfermedad en la descendencia es del 25%, mientras que la probabilidad de ser portador es del 50%. La persona que nace con la enfermedad presentará dos mutaciones, una de cada progenitor.

La FQ es más frecuente en la población caucásica y se expresa tanto en hombres como en mujeres, aunque se ha demostrado que los pacientes varones tienen una mayor esperanza de vida (Sweezey & Ratjen, 2014). El defecto de la CFTR está asociado al deterioro principalmente del sistema respiratorio, siendo la causa más importante de morbilidad y mortalidad para estos pacientes (Boyle & De Boeck, 2013). Además, la enfermedad se manifiesta, entre otros síntomas, con insuficiencia pancreática, enfermedad pulmonar crónica, infertilidad, deficiencia nutricional y deshidratación (Elborn, Cordon, Western, Macdonald, & Shale, 1993; E. Kerem, Reisman, Corey, Canny, & Levison, 1992; McKone, Goss, & Aitken, 2006).

1.1.2. Prevalencia

Debido a su baja prevalencia, la FQ es considerada una enfermedad rara con una prevalencia inferior a 5 por cada 10.000 habitantes en la Unión Europea. Ocurre con mayor frecuencia en Europa, América del Norte y Australia, mientras que la prevalencia es menor en Asia oriental y África (Burgel et al., 2015; Mehta, Macek, Mehta, & European Registry Working Group, 2010). Según un estudio realizado por Farrell publicado en la *Journal of Cystic Fibrosis* las tasas de prevalencia más altas en Europa se encuentran en Reino Unido e Irlanda con 1,37 y 2,98 casos por cada 10.000 habitantes, mientras que en España e Italia son de 0,55 por cada 10.000 habitantes (Farrell, 2008).

Según los datos del Sistema de Información sobre Enfermedades Raras (SIER) respecto a la prevalencia en la Región de Murcia. El documento publicado en 2018 informa sobre la existencia de un total de 70.088 personas residentes en la Región diagnosticadas de enfermedad rara, lo que representa el 4,8% de la población (Mira Escolano et al., 2018), siendo un total de 136 personas diagnosticadas de FQ. Esto supone una prevalencia de 0,93 casos por 10.000 habitantes en la Región, de los cuales el 58,8% son varones y el 92,6% tienen nacionalidad española (Mira Escolano et al., 2019).

1.1.3. Incidencia

La incidencia a nivel mundial en recién nacidos se estima en 1 de cada 2.500-5.000. Por otro lado, la tasa de portadores se calcula como 1 de cada 25-30 personas (Mondejar-Lopez et al., 2017). De las 136 personas diagnosticadas en la Región desde 2007 hasta 2015, un total de 29 recién nacidos han sido diagnosticados mediante la prueba del cribado neonatal. Esto supone una media de 3,2 diagnósticos anuales y una incidencia anual media de 1,8 casos por cada 10.000 recién nacidos (Mira Escolano et al., 2019).

1.1.4. Mortalidad

La FQ ha sido considerada hasta hace unos años una enfermedad mortal en la edad infantil. Sin embargo, los avances logrados en los diferentes tratamientos en las últimas décadas han aumentado considerablemente la esperanza de vida (Burgel et al., 2015; Uchmanowicz, Jankowska-Polańska, Rosińczuk, & Wleklik, 2015). Entre los factores que han intervenido en ello figura el diagnóstico precoz de la enfermedad, así como las mejoras en los tratamientos y en la atención de los pacientes.

Un estudio publicado por Ramalle-Gomara, E. y colaboradores (2008) reporta datos sobre las muertes causadas por FQ a través de los certificados de defunción entre los años 1981 y 2004 obtenidos del Instituto Nacional de Estadística. Esta publicación muestra que la mortalidad en la población diagnosticada en España descendió una media anual del 4% en hombres y mujeres. Un análisis por edad mostró una disminución en las defunciones para los menores de 15 años, mientras que la tasa de mortalidad aumentó en aquellos pacientes mayores de 15 años. Adicionalmente, la edad media y los valores de mediana de muerte aumentaron con el tiempo, mostrando medianas de ~4 años en 1981 y de ~20 años a finales de 2004. Estos resultados indican que, en los países occidentales, la FQ ya no es una de las principales causas de muerte durante la infancia.

1.1.5. Diagnóstico

El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes en los últimos años es debido a una serie de factores entre los que ha contribuido de forma determinante la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal. Existen varias estrategias que se utilizan en el cribado neonatal.

1. *Detección de tripsina inmunorreactiva en sangre.*

Desde finales de la década de los setenta cuando se demostró que los valores de tripsina inmunorreactiva estaban elevados en las muestras de sangre de niños que presentaban la enfermedad se impuso como método diagnóstico definitivo por su gran sensibilidad y sencillez en su ejecución. Actualmente, la

determinación de la tripsina inmunorreactiva se realiza mediante la muestra de una gota de sangre seca. La European Concerted Action on Cystic Fibrosis ha propuesto que el método de detección debe identificar un mínimo del 80% de las mutaciones de la población estudiada a fin de reducir los falsos negativos (Gartner & Cobos, 2009).

2. *Test del sudor*

La medición de los niveles de concentración de sal en el sudor se utiliza como medio diagnóstico desde hace más de 50 años y en la actualidad sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de la enfermedad (Gibson & Cooke, 1959). Como se mencionó con anterioridad en el apartado de contexto histórico, la prueba se basa en la estimulación de la piel mediante iontoforesis con pilocarpina situando los electrodos en el antebrazo del paciente. Posteriormente, se recoge una muestra de sudor y se analiza la concentración de cloro. Los valores de referencia para interpretar los resultados indican que es positivo cuando la cantidad de cloro supera los 60 mmol/L y se considera un resultado negativo si el valor obtenido es inferior a 40 mmol/L. Sin embargo, excepcionalmente los valores umbral para un resultado negativo en lactantes debe ser inferior a 30 mmol/L (Farrell et al., 2008).

La prueba es de gran valor cuando se utiliza para diagnosticar una expresión «clásica» de la enfermedad, pero su sensibilidad se reduce considerablemente en las formas no clásicas o menos severas, donde a menudo los valores de cloro se encuentran en el intervalo dudoso o incluso negativo, pudiendo dar resultados de falsos negativos (Munck, Dhondt, Sahler, & Roussey, 2008).

1.1.6. **Genética**

Existe una gran diversidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y esta se relaciona con las más de 2.000 mutaciones que se han descrito sobre la proteína CFTR (The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2)), siendo la más común la F508del (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report*, 2020).

La disfunción de la proteína CFTR se presenta en múltiples combinaciones de mutaciones que dan como resultado numerosos genotipos que se traducen en diferentes niveles de gravedad de la enfermedad (Rowntree & Harris, 2003). Estos pueden agruparse como mutaciones homocigóticas, donde se hereda la misma mutación por parte de los progenitores, o heterocigotos, en la que cada progenitor aporta una mutación diferente. Las diferentes mutaciones se agrupan en seis categorías en relación al grado de función de la proteína CFTR.

Las mutaciones de *clase I* incluyen mutaciones que producen una proteína CFTR incompleta y que es incapaz de llegar a la membrana, mostrándose ausente en la superficie celular. Es el ejemplo de las mutaciones G542X y R1162X. En torno al 10% de la población mundial con FQ portan al menos una mutación dentro de esta clasificación (Bobadilla, Macek, Fine, & Farrell, 2002), presentándose con mayor frecuencia en Europa (12,6%) (De Boeck, Zolin, Cuppens, Olesen, & Viviani, 2014).

En las mutaciones de *clase II* se aprecia una modificación de la estructura de la proteína que impiden su correcto procesamiento, es decir, la proteína CFTR impide el paso de un aminoácido a través de la membrana celular (Amaral, 2015). Es el ejemplo de la mutación F508del, la cual es la mutación más prevalente en todo el mundo (85,3% de los pacientes) (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report*, 2020).

Para la mutación de *Clase III*, se observa que la proteína llega a alcanzar la membrana celular, por lo que la producción y el transporte son normales, pero la regulación para la apertura del canal es insuficiente, lo que provoca la ausencia o disminución del transporte de iones (Amaral, 2015). Estas mutaciones ocurren en menos del 5% de los pacientes y algunas de las mutaciones que podemos destacar son la A455E con una expresión leve de la enfermedad y la G551D que es la más frecuente y es considerada una de las mutaciones severas (*Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report*, 2020).

Las siguientes mutaciones, clases IV, V y VI son menos frecuentes. En las mutaciones de *clase IV*, la proteína se ve alterada por anomalías en la apertura de los canales que determinan un flujo disminuido de iones, reduciendo la conductancia

del cloruro y por lo general se presenta de forma mas leve (R117H). En las mutaciones de *clase V*, se ve afectada la síntesis de la proteína ya que se crean señales alternativas que producen simultáneamente moléculas normales y otras de distinto tamaño por la pérdida o ganancia de un exón, repercutiendo en el procesamiento del ARNm (3849 + 10kbC> T). Por último, en las mutaciones de *clase VI*, la proteína CFTR es considerada funcional, pero es inestable para la superficie celular (4326delTC) (Amaral, 2015).

La gran heterogeneidad presente en las diferentes mutaciones moleculares del gen CFTR y la influencia de genes modificadores determinan una amplia variabilidad clínica. No obstante, en términos generales, la FQ se considera una enfermedad grave o «clásica» cuando se combinan las mutaciones de las clases I, II, III. Por el contrario, los pacientes que portan al menos una mutación de clase IV-VI (función CFTR residual) son considerados pacientes con una expresión fenotípica de carácter leve o «no clásica» (Rowntree & Harris, 2003; Veit et al., 2016) ya que producen niveles de proteína reducidos pero que a su vez pueden ser suficientes para cubrir la función de transporte iónico, o bien, una proteína parcialmente funcional que da lugar a fenotipos con suficiencia pancreática, test de sudor en el rango intermedio, mejor estado nutricional y mejor evolución de la enfermedad pulmonar.

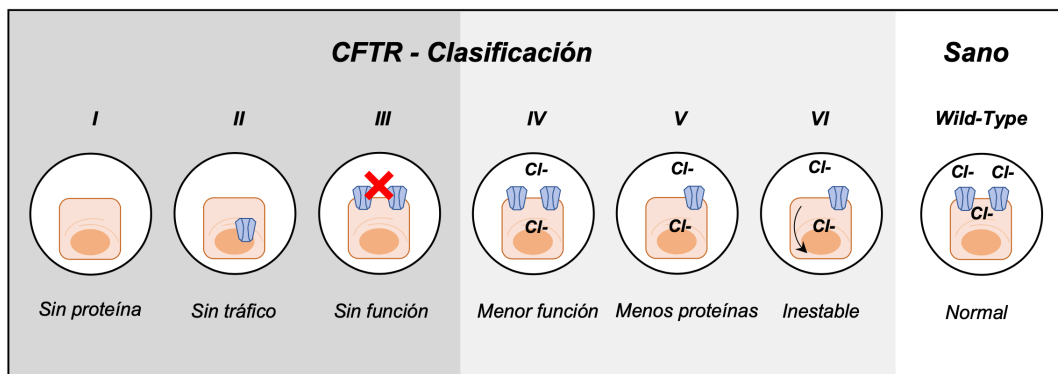


Figura 1.1. Clasificación gráfica de la proteína CFTR basada en su función.

El objetivo de la estratificación de las mutaciones de CFTR en clases funcionales es aplicar la misma corrección terapéutica para el defecto básico en cada clase. Fuente: *Elaboración propia*.

Es necesario conocer que este sistema de clasificación no es estático, ya que las mutaciones pueden pertenecer a varias clases simultáneamente y pueden conducir a alteraciones en varios pasos del proceso de maduración de la proteína, es el claro ejemplo de la mutación F508del. En general, los genotipos con al menos una mutación de clasificación leve se asocian a FQ consideradas como «moderadas». Se suelen dar en pacientes a los que se les detecta la enfermedad con un diagnóstico en edad más avanzada (Veit et al., 2016).

En la Región de Murcia, existe constancia de un total de 136 personas con diagnóstico de FQ, de los cuales se dispone de información sobre el su genotipo en el 94,8% (n= 129). De estos 129 pacientes, la alteración genética más frecuente es la F508del, presente en el 53,5% de los casos (41,9% heterocigotos y 11,6% homocigotos). Otras de las mutaciones observadas con mayor frecuencia en la Región es la G542X en el 13,2% de los casos estudiados, A1006E en el 10,9%, L206W en el 10,1%, 2789+5G>A en el 9,3%, y las mutaciones K710X y R334W en el 6,2% (Mira Escolano et al., 2019).

1.2. DEBILIDAD MUSCULAR PERIFÉRICA EN PACIENTES CON FQ

La disfunción de la musculatura periférica es una consecuencia sistémica en los pacientes que sufren esta enfermedad. Esta debilidad muscular repercute negativamente en la capacidad para generar fuerza, traduciéndose en un déficit de la funcionalidad durante las actividades de la vida diaria, así como en la calidad de vida relacionada con la salud (Gruet, Troosters, & Verges, 2017).

La debilidad de la musculatura periférica en estos pacientes tiene importantes consecuencias clínicas. Los pacientes con mayor debilidad muscular muestran unos niveles reducidos de tolerancia al ejercicio. La capacidad de ejercicio, expresada como el máximo consumo de oxígeno adquirido durante un test incremental, ha sido asociada con un incremento del riesgo de hospitalización por exacerbación (Pérez et al., 2014) y se considera un fuerte predictor de morbilidad y mortalidad en estos pacientes (Nixon, Orenstein, Kelsey, & Doershuk, 1992; Pianosi, Leblanc, & Almudevar, 2005).

Aunque las complicaciones respiratorias son una de las principales causas de mortalidad, las deficiencias en la función pulmonar no pueden explicar todos los aspectos discapacitantes experimentados por los pacientes con FQ. Existen diversas manifestaciones secundarias de la enfermedad que podrían dar explicación a los mecanismos que precipitan la debilidad muscular periférica en estos pacientes. El conocimiento de estos factores es fundamental para elaborar intervenciones específicas e individuales que mejoren la discapacidad funcional, la calidad de vida relacionada con la salud y la mortalidad. A continuación, se exponen brevemente algunos de estos factores que a menudo actúan de forma interrelacionada.

1.2.1. Estado nutricional

Es común entre los pacientes con FQ que exista un desequilibrio energético. El aumento de las necesidades energéticas, la reducción de la ingesta de nutrientes y la malabsorción de las grasas conllevan alteraciones en el metabolismo, disminuyendo la absorción de proteínas y aminoácidos, factores que contribuyen a la atrofia muscular (Stallings et al., 2005). La disminución de la masa muscular se asocia directamente con deterioro del sistema pulmonar y pérdida de minerales óseos que sumado a una baja capacidad de absorción de proteínas se traduce en escasos niveles de supervivencia en la FQ. Sin embargo, una alta ingesta de proteínas y las mezclas de aminoácidos esenciales parecen tener una repercusión altamente anabólica incluso en aquellos pacientes que cursan con pérdida de masa muscular severa. La evaluación de la composición corporal y el logro del equilibrio proteico en la atención rutinaria de estos pacientes es fundamental para prevenir la pérdida de masa muscular y mejorar aún más el resultado clínico y general de estos pacientes (Engelen, Com, & Deutz, 2014).

1.2.2. Niveles de actividad física

La disminución o falta de actividad del músculo esquelético puede ser causado por diversas condiciones como, por ejemplo, el estilo de vida sedentario y la falta de movilidad muscular. Ambos aspectos pueden contribuir a las anomalías musculares que se presentan en estos pacientes.

La mayoría de las investigaciones realizadas en jóvenes que padecen esta enfermedad han observado niveles de actividad física reducidos en actividades de intensidades moderadas o vigorosas, especialmente después de la pubertad (Britto, Garrett, Konrad, Majure, & Leigh, 2000; Nixon, Orenstein, & Kelsey, 2001). Diversos estudios han demostrado que los niveles de actividad física están directamente relacionados con la fuerza del cuádriceps (Britto et al., 2000) y con la potencia muscular anaeróbica, la capacidad aeróbica y la calidad de vida de estos pacientes (H. C. Selvadurai, Blimkie, Cooper, Mellis, & Van Asperen, 2004).

La disminución de los niveles de actividad física conlleva una disfunción muscular, pero también es probable que el deterioro en la función del músculo en estos pacientes pueda dificultar la práctica de actividad física. Por lo tanto, los niveles de actividad física reducidos pueden ser también una consecuencia o causa clínica de la disfunción muscular.

Algunos estudios han observado como incluso con niveles de actividad física similar, los pacientes con FQ experimentaban un mayor gasto energético en reposo y una importante caída en la potencia anaeróbica máxima en comparación con sus homólogos sanos (Wells et al., 2011). De forma interesante, podemos destacar el análisis de un grupo de atletas féminas con FQ, en el que realizaban mayores niveles de actividad física habitual que sus homólogos sanos. En este estudio se pudo observar una menor capacidad anaeróbica y un peor metabolismo energético, demostrando que a pesar de tener una función pulmonar normal, un buen estado nutricional, y altos niveles de actividad física, las atletas femeninas con FQ todavía tenían deficiencias significativas en algunas medidas de aptitud física y metabolismo muscular (Hiran C. Selvadurai et al., 2003). Por lo tanto, unos niveles reducidos de actividad física no son suficientes para explicar las deficiencias musculares encontradas en estos pacientes.

1.2.3. Factores inflamatorios

La inflamación sistémica a menudo se presenta más marcada en algunos pacientes con FQ respecto a otras enfermedades crónicas. Dicha inflamación ha sido identificada como un factor contribuyente de un desequilibrio catabólico-anabólico que conduce a alteraciones estructurales y funcionales del sistema músculo esquelético (Avesani et al., 2006; Couillard & Prefaut, 2005).

Algunos autores han observado que los pacientes con FQ con un bajo porcentaje de masa magra poseían un perfil predominantemente catabólico y eran menos activos, observándose mayores concentraciones de marcadores inflamatorios como la interleucina (IL-6) (King, Nyulasi, Bailey, Kotsimbos, & Wilson, 2014). Valores elevados en IL-6 se han asociado con pérdida de porcentaje de masa magra en adultos que padecen esta enfermedad. La asociación entre la alteración en la composición corporal, el estado catabólico y los mediadores inflamatorios circulantes han puesto de manifiesto que la infección pulmonar crónica en estos pacientes puede ser un factor limitante a largo plazo para la ganancia de peso corporal (King et al., 2014).

Por otra parte, se ha podido observar que los efectos inducidos por un programa de ejercicio físico durante 12 semanas en adolescentes con FQ eran menores cuando algunos marcadores inflamatorios se mostraron elevados (inmunoglobulina G), lo que sugiere la presencia de efectos catabólicos en los músculos periféricos que dificultan las adaptaciones en el tejido muscular como consecuencia de la práctica de ejercicio físico regular (van de Weert-van Leeuwen et al., 2014). La inflamación e infección sistémica crónica provoca efectos devastadores en los músculos esqueléticos, lo que dificulta que el tejido del músculo mejore con el ejercicio físico. Van de Weert-van Leeuwen y colaboradores (2014), a la luz de los resultados de su investigación, llegaron a indicar que la práctica de ejercicio físico debía ser alentada en los primeros estadios de la vida debido a que en estas edades los marcadores inflamatorios e infecciosos suelen ser bajos, con el fin de provocar las mayores adaptaciones inducidas por el ejercicio.

1.2.4. Impacto de las exacerbaciones

La FQ se caracteriza por ser una enfermedad que cursar con episodios intermitentes de agudización y exacerbación pulmonar con un importante impacto en la supervivencia de esta población (Liou et al., 2001; Simmonds, Macneill, Cullinan, & Hodson, 2010).

Las exacerbaciones pueden empeorar los factores subyacentes que conllevan a la disfunción del músculo periférico debido a la respuesta inflamatoria sistémica durante el proceso de exacerbación (Horsley et al., 2013), así como a la falta de uso de la musculatura durante el subsiguiente ingreso hospitalario (Wieboldt et al., 2012). Como se ha mencionado anteriormente, los factores inflamatorios pueden conllevar a una pérdida de masa muscular y; por lo tanto, de la fuerza generada por el músculo. Adicionalmente, se ha podido observar como los pacientes con FQ tienen una respuesta inflamatoria mayor durante las sesiones de ejercicio físico en comparación con sus homólogos sanos (Ionescu et al., 2006). Esta respuesta inflamatoria podría minimizar los beneficios relacionados con la práctica habitual de ejercicio físico en estos pacientes.

Por otro lado, durante el ingreso hospitalario provocado por una exacerbación los pacientes sufren una pérdida de la contracción voluntaria del cuádriceps (Wieboldt et al., 2012). Estos resultados podrían ser explicados, al menos en parte, por un menor uso de la musculatura implicada durante el tiempo de hospitalización provocado por el proceso de exacerbación (Burtin et al., 2013).

1.2.5. Consumo de corticosteroides

El curso clínico de los pacientes con FQ es variable y probablemente está determinado por muchos factores que interactúan entre sí. Uno de ellos podría ser el consumo de corticosteroides que se utilizan para tratar la inflamación pulmonar, a veces a corto o largo plazo. El consumo prolongado de estas sustancias puede afectar a la función muscular causando una disminución en la síntesis de proteínas y aumentando la producción de factores catabólicos (Schakman, Kalista, Barbé, Loumaye, & Thissen, 2013).

Se ha podido observar que los pacientes que toman 5 mg de corticoesteroides por día durante al menos un año sufren una mayor debilidad muscular periférica (Barry & Gallagher, 2003). Resultados similares se han encontrado en los pacientes trasplantados con FQ, donde la dosis acumulada de corticosteroides ha sido directamente relacionada con la atrofia de la musculatura del cuádriceps (C. Pinet et al., 2004). Estos resultados sugieren que el consumo prolongado de corticoesteroides tiene un efecto importante en la debilidad muscular periférica en estos pacientes.

1.2.6. Influencia del sexo

El sexo es un factor contribuyente a la variabilidad fenotípica clínica de los pacientes que sufren esta enfermedad. El sexo afecta a la progresión de la enfermedad con un mayor impacto sobre las mujeres en comparación con los hombres. A pesar de los avances sanitarios en las últimas décadas, todavía existe una desventaja importante en la mujer que padece esta enfermedad en cuanto a morbilidad y mortalidad se refiere (Sweezey & Ratjen, 2014).

Los factores de tipo hormonal, número de infecciones pulmonares, el deterioro de la función pulmonar, la frecuencia en la ingesta de antiinflamatorios, unos niveles reducidos de actividad física y el estado nutricional (Olesen et al., 2010; Schneiderman-Walker et al., 2005; Sweezey & Ratjen, 2014), son algunos de los factores que podrían explicar las diferencias en la esperanza de vida entre hombres y mujeres.

Estos son algunos de los factores que podrían repercutir negativamente en la función muscular periférica. No obstante, poco se conoce sobre si existen diferencias en la función muscular periférica entre hombres y mujeres que padecen esta enfermedad. Futuros estudios deberían analizar la influencia del sexo sobre la debilidad muscular periférica de los pacientes con FQ. Con este objetivo, los programas de intervención orientados a minimizar la pérdida de fuerza y funcionalidad en estos pacientes podrán ser evidenciados, conduciendo a mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud.

1.2.7. Manifestación de la proteína CFTR en el sistema muscular

Uno de los aspectos más desconocidos de la enfermedad es la repercusión que esta alteración proteica puede llegar a tener en el sistema muscular. En la actualidad, es sabido que las personas con FQ tienen intolerancia al ejercicio y debilidad muscular, pero estos hallazgos no son únicamente atribuibles a la falta de actividad física, a una función pulmonar deteriorada, o a los factores anteriormente expuestos. Existen nuevos datos en los que se ha demostrado que la proteína CFTR se expresa en el retículo sarcoplasmático del músculo esquelético humano, con una fuerte expresión en la red sarcotubular y una expresión más débil en el sarcolema (Lamhonwah et al., 2010). Esta alteración conlleva una dificultad para la liberación del ion de cloro por defectos en la actividad ATPasa intrínseca en la proteína CFTR, encontrando anomalías mitocondriales en células con función CFTR deteriorada (Cheung, Kim Chiaw, Pasyk, & Bear, 2008; Li et al., 1996; Valdivieso & Santa-Coloma, 2013).

Estos hallazgos plantean la hipótesis de que la expresión defectuosa de la proteína CFTR podría alterar la producción y el uso de la energía para obtener una óptima contracción muscular. Específicamente, estas alteraciones podrían repercutir en la liberación del Ca^{2+} afectando al acoplamiento de los puentes cruzados (Place, Bruton, & Westerblad, 2009). Todo ello podría conllevar una caída en la fuerza de contracción muscular, llevando al músculo con mayor facilidad a la fatiga y; por lo tanto, a una reducción de la resistencia muscular periférica en las personas que padecen esta enfermedad. Sin embargo, a día de hoy pocos estudios han investigado si existen anomalías intrínsecas del músculo esquelético para una determinada clase de mutación y cómo puede afectar las diferentes mutaciones a la fuerza muscular, funcionalidad y actividades de la vida diaria de estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La FQ ha sido especialmente estudiada según su expresión fenotípica en relación a los factores extrínsecos, que a su vez son modificables, como son los niveles de actividad física, el estado nutricional, el entorno, o incluso la economía del país en el que residen. Estas investigaciones han puesto el principal foco de atención en cómo estos factores influyen en los diferentes sistemas; respiratorio, digestivo, reproductivo y más recientemente, en el sistema músculo-esquelético. Sin embargo, los factores intrínsecos o no modificables, como el sexo y el genotipo CFTR han sido pobremente estudiados en la literatura científica.

Esta tesis se ha centrado en analizar los factores genéticos, especialmente el sexo y el genotipo CFTR, para intentar arrojar un poco de luz a las posibles diferencias encontradas en la literatura científica sobre la debilidad muscular periférica de estos pacientes.

El conocimiento de cómo influyen los factores intrínsecos, como son el sexo y el genotipo CFTR, sobre la debilidad muscular periférica en estos pacientes es fundamental para poder elaborar intervenciones específicas que puedan minimizar el deterioro de la fuerza muscular, la funcionalidad y la calidad de vida de estos pacientes.

OBJETIVOS DE LA TESIS

OBJETIVOS DE LA TESIS

- I. Determinar si existen diferencias en la debilidad muscular y la movilidad funcional a partir de la medición de la fuerza de presión manual, la velocidad de marcha y la prueba de levantarse de una silla (STS) entre pacientes con FQ y controles sanos con respecto al sexo y observar si existe relación con la función pulmonar en adultos con FQ (**Capítulo II**).
- II. Analizar los factores asociados con la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores en relación al genotipo CFTR en adultos con FQ y determinar posibles diferencias entre pacientes con genotipo CFTR más severo, comparado con aquellos pacientes con genotipo CFTR menos severo, y sus respectivos homólogos sanos (CFTR no afectada) (**Capítulo III**).

Capítulo II

Influencia de la brecha de sexo en la fuerza muscular y la movilidad funcional en pacientes con fibrosis quística

Capítulo II

INFLUENCIA DE LA BRECHA DE SEXO EN LA FUERZA MUSCULAR Y LA MOVILIDAD FUNCIONAL EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

2.1. INTRODUCCIÓN

A pesar de que el pronóstico de la enfermedad ha mejorado en las últimas décadas, sigue existiendo una peor evolución de la enfermedad respecto a la morbilidad y mortalidad en el caso de las mujeres con FQ (E. Kerem et al., 1992; Konstan et al., 2012), esto ha sido denominado en la literatura científica como «brecha de sexo en la FQ».

En la actualidad, se han planteado varios factores que podrían dar respuesta a dicha brecha entre hombres y mujeres. Los niveles de estrógenos son destacados como la principal causa que podrían explicar algunas de estas diferencias. Dichas hormonas sexuales conducen a una tasa más alta y de aparición más temprana de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* que se asocian a un perfil inflamatorio crónico, dando lugar a una alteración en el transporte transepitelial de iones y de líquidos del sistema respiratorio (Sweezey & Ratjen, 2014). Estos factores son considerados agravantes del daño tisular de las vías respiratorias, lo que aumenta la prevalencia de complicaciones a este nivel en las mujeres que padecen la enfermedad.

Hasta el momento, el foco de estudio sobre la brecha de sexo ha sido puesto principalmente en el sistema respiratorio; sin embargo, poco se conoce sobre su influencia en la fuerza muscular periférica. En este sentido, los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, han sido asociados a un mayor gasto de energía en reposo, menor masa muscular y déficit de fuerza en las mujeres con FQ, lo que podría considerarse un factor potencial para el desarrollo de caquexia crónica y debilidad muscular en las mujeres (Dufresne et al., 2009; Elborn et al., 1993).

A pesar de contar con estos hallazgos, la gran mayoría de los estudios que analizan la debilidad muscular entre pacientes con FQ y sus homólogos controles sanos no han realizado un análisis segregado por sexo (Arikan et al., 2015; Dufresne et al., 2009; Elborn et al., 1993; Elkin, Williams, Moore, Hodson, & Rutherford, 2000; Christophe Pinet et al., 2003) o tan solo han analizado un grupo de un mismo sexo (Hiran C. Selvadurai et al., 2003). Debido al planteamiento y desarrollo de los estudios mencionados anteriormente, es difícil lograr identificar cuáles podrían ser las diferencias entre hombres y mujeres que padecen esta enfermedad. En la misma línea, otras investigaciones han analizado las diferencias entre hombres y mujeres con FQ, pero a su vez, estos estudios carecen de grupo de comparación compuesto por sujetos sanos (Orenstein & Nixon, 1991; Savi et al., 2015). Por lo tanto, los resultados de estos estudios no pueden ser atribuidos exclusivamente al deterioro provocado por la enfermedad.

Puesto que es bien conocido que la brecha de sexo en pacientes con FQ conduce a un perfil inflamatorio crónico que afecta negativamente a la función pulmonar, principalmente en las mujeres (Sweezey & Ratjen, 2014), y podría influir en la debilidad muscular (Dufresne et al., 2009; Elborn et al., 1993), cabría esperar encontrar relaciones entre la función pulmonar y la fuerza muscular o la movilidad funcional en las mujeres que padecen esta enfermedad.

Los objetivos de este estudio fueron (i) determinar si existen diferencias en la debilidad muscular y la movilidad funcional determinadas a partir de la fuerza de presión manual, la velocidad de marcha y la prueba de levantarse de una silla (STS) entre pacientes con FQ y controles sanos con respecto al sexo y (ii) analizar si estas diferencias (si las hubiera) están relacionadas con la función pulmonar en pacientes con FQ.

2.2. MATERIAL Y MÉTODO

2.2.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional de carácter transversal y analítico. El proyecto de investigación se registró en la base de datos *Clinicaltrials.gov* con el identificador de registro *NCT03524859*, con el fin de minimizar el sesgo de notificación selectiva de los resultados.

La investigación se desarrolló en el centro de la Asociación de Fibrosis Quística de la Región de Murcia entre los meses de enero y diciembre de 2018.

2.2.2. Características de la muestra

El período para reclutar la muestra abarcó del 16 de marzo al 3 de agosto de 2018. La selección de los participantes se realizó a través de muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron adultos con un rango de edad entre 18 y 65 años, con diagnóstico de FQ y sujetos sanos emparejados por edad, índice de masa corporal y sexo. Los pacientes con FQ fueron reclutados de la Asociación de Fibrosis Quística en Murcia, Murcia, España.

Los pacientes se encontraban en estado clínico estable, no recibían oxigenoterapia a largo plazo o corticoterapia, y se encontraban en un estado de la enfermedad pulmonar clasificado de normal a moderada (Schluchter, Konstan, Drumm, Yankaskas, & Knowles, 2006). Los pacientes tratados con enzimas pancreáticas se clasificaron como pacientes con insuficiencia pancreática. Se consideró como paciente con infección crónica por *Pseudomonas* si tenían tres o más cultivos positivos dentro de un período de 6 meses, con un intervalo de al menos un mes entre ellos o más del 50% de los cultivos positivos dentro de los últimos 12 meses (Lee, Brownlee, Conway, Denton, & Littlewood, 2003). Se reclutaron sujetos sanos del personal de la institución de la Asociación de Fibrosis Quística en Murcia y visitantes o acompañantes para constituir un grupo de control. Ambos grupos mostraron unos niveles de actividad física leve a moderado valorados en una puntuación de 3 a 4 según la clasificación de Grimby (Grimby, 1988). Esta clasificación se basa en una escala de 1 a 6 puntos, donde las puntuaciones más altas indican niveles más altos de actividad física.

2.2.3. Consideraciones éticas

Todos los participantes fueron informados de forma verbal y se le facilitó un documento escrito donde se explicaban todos los detalles sobre el contenido del estudio, los objetivos del mismo, sus factores de riesgos y también los beneficios (**Anexo 4.1**) Los participantes debían aportar su consentimiento informado por escrito antes de realizar el protocolo de medición (**Anexo 4.2**).

La metodología aplicada en este estudio y los protocolos llevados a cabo por este proyecto fueron realizados de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El estudio contó con la aprobación del comité de ética de la Universidad Católica de Murcia, Murcia, España (**Anexo 4.3**).

2.2.4. Procedimiento

Los participantes visitaron el laboratorio en dos ocasiones; la primera, para realizar un protocolo de familiarización con el proceso de medición y una semana más tarde para la sesión experimental. La sesión experimental incluyó la medición de la prueba de STS, la fuerza de presión manual, la velocidad de marcha y la función pulmonar.

STS – Transferencia de sentado a bipedestación

Los participantes permanecieron sentados en una silla con los brazos cruzados sobre el pecho y las articulaciones de la cadera, rodilla y tobillo se posicionaron a 90°, aproximadamente. La instrucción dada a los sujetos fue ponerse de pie «lo más rápido posible». Para minimizar la variabilidad de las ejecuciones, se realizaron tres repeticiones de la prueba STS separadas por 30 segundos de descanso y se seleccionó el promedio de ellas para un análisis posterior (el coeficiente de variación individual de tres repeticiones estuvo comprendido en un rango de 0% y 23%).

Cada repetición de la prueba STS se grabó en video a 240 fotogramas por segundo utilizando la aplicación para iPhone Sit-to-Stand (Sit-to-stand App, versión 1.0.8) instalada en un iPhone 7 con iOS 11.4.1 (Apple Inc., USA). El iPhone se colocó en un trípode de 0,7 m de altura colocado a 3 m de la silla en el lado derecho del sujeto (Ruiz-Cárdenas, Rodríguez-Juan, Smart, Jakobi, & Jones, 2018).

El análisis de video fue realizado por un investigador siguiendo las instrucciones de la aplicación (ver Ruiz-Cárdenas et al., 2018 para más detalles). Concretamente, la App STS proporciona datos de tiempo (s), velocidad (m/s) y potencia (W/kg) del gesto único de levantarse de una silla. Los valores reportados por la aplicación para smartp-hone resultan tan fiables como los obtenidos a través de una plataforma de fuerza (coeficiente de correlación intraclase > 0,86) (Ruiz-Cárdenas et al., 2018). La aplicación utiliza la siguiente ecuación para calcular la potencia muscular ($Y = 2.773 - 6.228 \times t + 18.224 \times d$); donde t es el tiempo de la fase ascendente del movimiento y d es la distancia desde la posición sentada hasta la posición vertical.

Fuerza de presión manual

La evaluación de la fuerza de presión manual se realizó con un dinamómetro manual digital (Baseline Evaluation Instruments, Fabrication Enterprises Inc. White Plains, NY, EE. UU). Los sujetos realizaron las pruebas en posición de bipedestación con los brazos extendidos a los lados de su cuerpo y en posición neutral. Se les indicó que apretaran el dispositivo lo más fuerte posible y se les proporcionó un estímulo verbal estándar durante cada prueba. La prueba se ejecutó dos veces en ambas manos con 30 segundos de descanso entre cada una. Los dos valores más altos para cada mano fueron seleccionados para su posterior análisis.

La velocidad de marcha autoseleccionada

La evaluación de la velocidad de marcha autoseleccionada se obtuvo mediante una prueba de marcha de 4 metros. Los sujetos recibieron la indicación de que caminaran a su ritmo normal y de forma cómoda en una distancia de 8 metros. Se proporcionaron dos metros antes y después de la porción cronometrada (4 metros) para permitir que las fases de aceleración y desaceleración ocurran fuera de la región cronometrada y asegurar la medición estable de la velocidad de marcha autoseleccionada. La prueba se realizó dos veces para mejorar la precisión y se seleccionó la más rápida para su posterior análisis.

La prueba de marcha de 4 metros ha demostrado una excelente confiabilidad interobservador ($ICC \geq 0,91$) (Bisca et al., 2018; Kon et al., 2013) y fuertes relaciones con la capacidad de ejercicio medida con el test de marcha de los seis minutos o la prueba de caminar incremental «*incremental shuttle walking test*» ($r = 0,77-0,78$) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (DePew, Karpman, Novotny, & Benzo, 2013; Karpman, DePew, LeBrasseur, Novotny, & Benzo, 2014; Kon et al., 2013).

Prueba de función pulmonar

La prueba de función pulmonar se realizó con un espirómetro (Sensormedics 2000; Sensormedics, Yorba Linda, CA) siguiendo las recomendaciones de la American Thoracic Society / European Respiratory Society (Miller et al., 2005). La prueba se realizó en sedestación. Para el análisis de estos datos fue seleccionado el mejor resultado proporcionado por la mejor de tres maniobras técnicamente aceptables. Una maniobra de espirometría es reproducible y técnicamente aceptable cuando la diferencia entre el mayor valor de capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) y los valores tomados de las siguientes maniobras son menores o iguales a 150 ml y al 5% de su valor (García-Río et al., 2013). Los parámetros de CVF y FEV1 fueron tomados como las principales variables espirométricas para nuestro estudio. Los resultados se expresaron como porcentaje de los valores predichos.

2.2.5. Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics 19.0 (IBM SPSS Inc. USA, 2010). Los valores han sido reportados en el texto como media y desviación estándar o rango de media con intervalos de confianza (IC) del 95%. Tras realizar la prueba de Shapiro-Wilks, se comprobó que los datos se distribuyeron de forma normal. La homocedasticidad fue confirmada mediante la prueba de Levene.

El análisis de varianza (ANOVA) fue seleccionado para determinar las diferencias entre pacientes con FQ y sus homólogos controles sanos respecto a la fuerza de presión manual, la velocidad de marcha y el tiempo, velocidad y potencia muscular extraídos de la prueba STS. A continuación, se realizó un análisis de covarianza por subgrupos (hombres y mujeres) (ANCOVA) para evaluar la influencia de la brecha de sexo en la debilidad muscular y la movilidad funcional. Las variables insuficiencia pancreática e

infección crónica por *Pseudomona* se utilizaron como covariables (factores de confusión) en el modelo debido a que podrían estar influyendo en la debilidad muscular periférica de estos pacientes (Gruet et al., 2017). El error tipo I al realizar múltiples comparaciones se ajustó utilizando la corrección propuesta por Bonferroni. Los resultados se interpretaron utilizando el IC del 95% y el tamaño del efecto se calculó como eta-cuadrado parcial, siendo interpretado como pequeño (0,01-0,06), mediano (0,06-0,14) o grande (> 0,14).

Para evaluar la relación entre la función pulmonar y la fuerza muscular y la movilidad funcional, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. El nivel de significación estadística se estableció en $P \leq 0,05$.

2.3. RESULTADOS

2.3.1. Características de la muestra

Un total de 41 pacientes diagnosticados con FQ fueron reclutados en el presente estudio. Sin embargo, tres de ellos fueron excluidos por encontrarse en una situación de enfermedad pulmonar grave ($FEV1_{pred} \leq 35\%$). Por lo tanto, se analizaron un total de 38 pacientes (17 mujeres) con enfermedad pulmonar normal a moderada y 38 controles sanos (17 mujeres) (**Tabla 2.1**). Un total de 21 (55%) pacientes tenían insuficiencia pancreática, mientras que 18 (47%) pacientes tenían infección crónica por *Pseudomona*. Los datos descriptivos para las variables de fuerza y movilidad funcional se muestran en la **Tabla 2.2**.

Tabla 2.1. Características de la muestra (n = 76).

| | FQ (n = 38) | | Controles sanos (n = 38) | |
|---------------|-------------|--------------|--------------------------|-------------|
| | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres |
| Sexo, nº (%) | 17 (45%) | 21 (55%) | 17 (45%) | 21 (55%) |
| Edad, Años. | 33,3 (13,8) | 31,5 (11) | 32,2 (12,4) | 32,4 (10,2) |
| IMC, Kg/m2 | 26,3 (6,8) | 23,6 (3,8) | 23,9 (4,2) | 23,4 (5,1) |
| FEV1, % pred. | 89,5 (23,8) | 90,7 (23) | n/e | n/e |
| CVF, % pred. | 98,9 (14,7) | 101,7 (17,7) | n/e | n/e |
| PI, nº (%) | 11 (65%) | 10 (48%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| ICP, nº (%) | 9 (53%) | 9 (43%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Datos dados como media (DE). IMC: índice de masa corporal, FQ: fibrosis quística, FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF: capacidad vital forzada, PI: insuficiencia pancreática, ICP: infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, n/e: no evaluado.

Tabla 2.2. Fuerza muscular y movilidad funcional.

| | STS tiempo (s) | STS velocidad (m/s) | STS potencia (W/Kg) | Presión manual (Kg) | Velocidad marcha (s) |
|-------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Muestra (n = 76) | | | | | |
| FQ | 0,564 (0,104) | 0,713 (0,135) | 6,26 (0,82) | 64,4 (22,5) | 2,9 (0,42) |
| Controles sanos | 0,451 (0,062) | 0,893 (0,116) | 7,22 (0,65) | 72,4 (19,2) | 2,7 (0,33) |
| Hombres (n = 34) | | | | | |
| FQ | 0,552 (0,090) | 0,745 (0,100) | 6,54 (0,58) | 85,6 (15,1) | 2,8 (0,48) |
| Controles sanos | 0,452 (0,053) | 0,924 (0,123) | 7,43 (0,65) | 88,8 (15,5) | 2,7 (0,32) |
| Mujeres (n = 42) | | | | | |
| FQ | 0,574 (0,115) | 0,687 (0,156) | 6,04 (0,93) | 47,3 (8,49) | 3,0 (0,37) |
| Controles sanos | 0,457 (0,069) | 0,867 (0,106) | 7,04 (0,61) | 59,1 (8,76) | 2,6 (0,34) |

Datos dados como media (DE); FQ: fibrosis quística, ICP: infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, STS: Sit to stand.

2.3.2. Diferencias en la debilidad muscular y la movilidad funcional en personas con FQ y sus homólogos sanos.

En un análisis sin categorizar por sexos, los pacientes con FQ mostraron una disminución en la movilidad funcional en comparación con sus homólogos controles sanos. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la fuerza de presión manual (**Tabla 2.3**).

Posteriormente, en un análisis categorizado por sexo, las pacientes femeninas mostraron un peor rendimiento durante la prueba STS (tiempo, velocidad y potencia), una velocidad de marcha reducida y una fuerza de presión manual más débil (-11 kg; IC del 95%: -19,2 a -4.3; $P = 0,002$) cuando fueron comparadas con el grupo control femenino. Además, si bien los pacientes masculinos mostraron diferencias en las variables de la prueba STS ($P \leq 0,001$), no se encontraron diferencias en la fuerza de presión manual y la velocidad de la marcha en comparación con los controles masculinos. Asimismo, se observó un mayor tamaño del efecto para todas las variables analizadas en las pacientes femeninas en comparación con pacientes masculinos (**Fig. 2.1**).

Teniendo en cuenta la influencia de los factores de confusión (es decir, insuficiencia pancreática e infección crónica por *Pseudomonas*), los resultados mostraron diferencias ligeramente más bajas entre los grupos para todas las variables analizadas, excepto para la velocidad de la marcha. La influencia de ambas condiciones fue similar entre hombres y mujeres con FQ (**Tabla 2.3**).

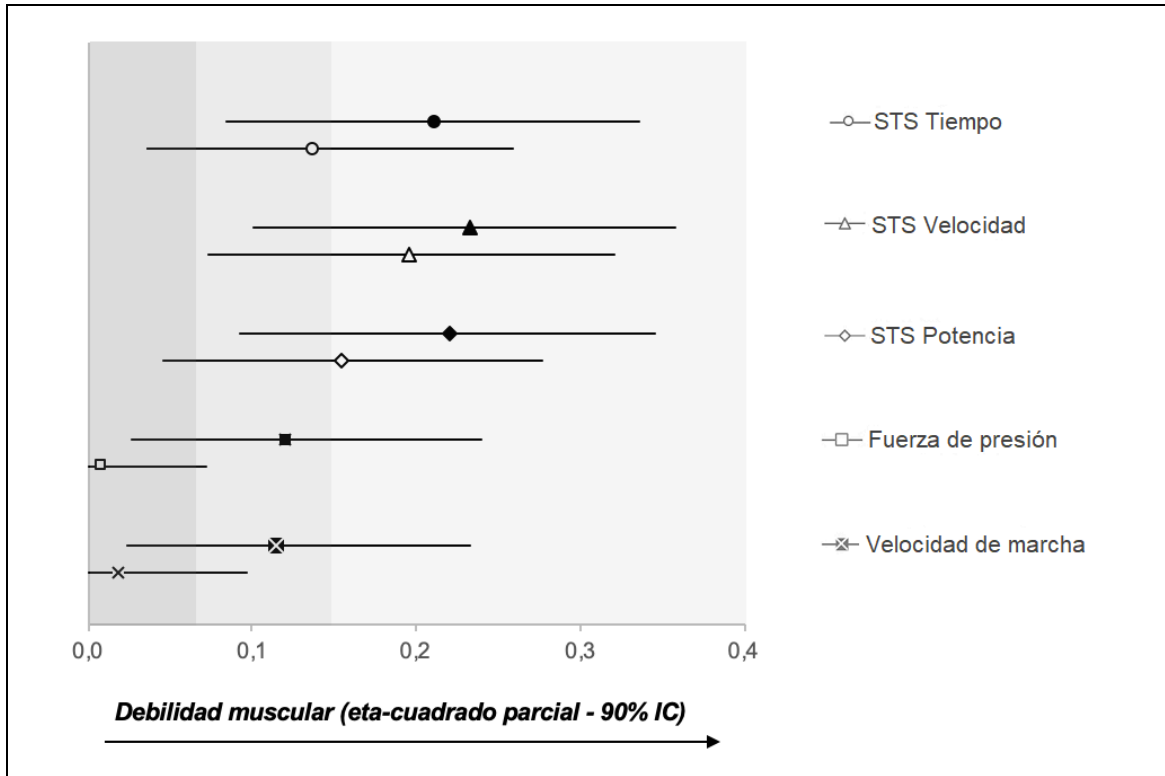


Figura 2.1 Comparación entre pacientes con FQ y controles sanos.

Tamaños de efectos para las comparaciones entre grupos con respecto al sexo. La debilidad muscular se interpreta utilizando eta-cuadrado parcial y el intervalo de confianza (IC) del 90%. Los símbolos rellenos representan el sexo femenino, mientras que los símbolos vacíos representan el sexo masculino. Las áreas grises se interpretan como tamaños de efectos pequeños, medianos o grandes, respectivamente, indicando a mayor claridad mayor efecto. Tenga en cuenta que esta representación gráfica no consideró las variables de confusión. FQ, fibrosis quística; STS, prueba sit-to-stand.

Tabla 2.3. Comparaciones entre grupos.

| | STS tiempo (s) | STS velocidad (m/s) | STS potencia (W/Kg) | Presión manual (Kg) | Velocidad marcha (s) |
|---|--|---|--|--|---|
| Total muestra (n = 76) | | | | | |
| FQ <i>versus</i> Controles sanos | 0,110 (0,070 a 0,149) <i>p</i> ≤ 0,0001 * | -0,18 (-0,237 a -0,122) <i>p</i> ≤ 0,0001 * | -0,95 (-1,29 a -0,61) <i>p</i> ≤ 0,0001 * | -7,9 (-17,5 a 1,6) <i>p</i> = 0,105 | 0,269 (0,093 a 0,445) <i>p</i> = 0,003 * |
| Hombres (n = 34) | | | | | |
| FQ <i>versus</i> Controles sanos | 0,100 (0,041 a 0,160) <i>p</i> = 0,001 * | -0,179 (-0,264 a -0,094) <i>p</i> ≤ 0,0001 * | -0,84 (-1,38 a -0,40) <i>p</i> = 0,001 * | -3,2 (-11,4 a 5,0) <i>p</i> = 0,445 | 0,155 (-0,108 a 0,42) <i>p</i> = 0,244 |
| Mujeres (n = 42) | | | | | |
| FQ <i>versus</i> Controles sanos | 0,117 (0,064 a 0,170) <i>p</i> ≤ 0,0001 * | -0,180 (-0,272 a -0,103) <i>p</i> ≤ 0,0001 * | -1,00 (-1,45 a -0,56) <i>p</i> ≤ 0,0001 * | -11,7 (-19,2 a -4,3) <i>p</i> = 0,002 * | 0,361 (0,125 a 0,59) <i>p</i> = 0,003 * |
| Hombres (n = 34) | | | | | |
| FQ <i>versus</i> Controles ajustados por PI y ICP | 0,076 (0,004 a 0,148) <i>p</i> = 0,036 * | -0,150 (-0,225 a -0,045) <i>p</i> = 0,006 * | -0,69 (-1,29 a -0,09) <i>p</i> = 0,026 * | -1,9 (-12,1 a 8,3) <i>p</i> = 0,713 | 0,32 (0,003 a 0,635) <i>p</i> = 0,048 * |
| Mujeres (n = 42) | | | | | |
| FQ <i>versus</i> Controles ajustados por PI y ICP | 0,100 (0,038 a 0,162) <i>p</i> = 0,002 * | -0,159 (-0,249 a -0,069) <i>p</i> = 0,001 * | -0,85 (-1,37 a -0,34) <i>p</i> = 0,002 * | -10,8 (-19,5 a -2) <i>p</i> = 0,017 * | 0,492 (0,221 a 0,763) <i>p</i> = 0,001 * |

Los datos se dan como diferencias de medias (95% CI) y *p*-valor, FQ: fibrosis quística, STS: sit-to-stand; PI: insuficiencia pancreática, ICP: infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Todas las comparaciones se ajustaron mediante la corrección de Bonferroni. (*) Correlación significativa a nivel alfa de 0,05.

2.3.3. Relación con la función pulmonar en pacientes con FQ.

Las pacientes femeninas mostraron relaciones entre la fuerza muscular, la movilidad funcional y las variables de la función pulmonar, mientras que no se encontraron relaciones para los pacientes masculinos.

La fuerza muscular determinada por la fuerza de la presión manual se asoció positivamente con CVF ($r = 0,487$; $P = 0,02$) en las mujeres con FQ. Además, se encontraron relaciones moderadas entre el FEV1 y la movilidad funcional derivada de la prueba STS ($|r| = 0,43-0,45$; $P \leq 0,05$) mientras que la prueba de caminar no mostró asociación con las variables de función pulmonar (Tabla 2.4).

Tabla 2.4. Relación entre la fuerza muscular, la movilidad funcional y la función pulmonar en pacientes con FQ ($n = 38$).

| | Hombres (n = 17) | | Mujeres (n = 21) | |
|----------------------|-----------------------------|---------|-----------------------------|---------|
| | Coefficiente de correlación | Valor P | Coefficiente de correlación | Valor P |
| FEV1, % pred. | | | | |
| STS tiempo (s) | -0,023 | 0,93 | -0,432 | 0,05* |
| STS velocidad (m/s) | -0,086 | 0,74 | 0,441 | 0,04* |
| STS potencia (W/Kg) | 0,104 | 0,7 | 0,446 | 0,04* |
| Presión manual (Kg) | 0,076 | 0,77 | 0,304 | 0,18 |
| Velocidad marcha (s) | -0,10 | 0,70 | 0,08 | 0,71 |
| CVF, % pred. | | | | |
| STS tiempo (s) | -0,060 | 0,82 | -0,276 | 0,23 |
| STS velocidad (m/s) | -0,109 | 0,68 | 0,293 | 0,2 |
| STS potencia (W/Kg) | 0,124 | 0,63 | 0,371 | 0,98 |
| Presión manual (Kg) | 0,092 | 0,72 | 0,487 | 0,02* |
| Velocidad marcha (s) | -0,24 | 0,35 | 0,05 | 0,84 |

FQ: fibrosis quística; STS: sit to stan test, FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF: capacidad vital forzada; (*) correlación significativa a nivel alfa de 0,05.

2.4. DISCUSIÓN

Los objetivos de este estudio fueron (i) determinar si había diferencias en la debilidad muscular y la movilidad funcional determinadas a partir de la fuerza de presión manual, la velocidad de marcha y la prueba de STS entre pacientes con FQ y controles sanos emparejados respecto al sexo y (ii) analizar si estas diferencias estaban relacionadas con la función pulmonar en pacientes con FQ.

Nuestros resultados mostraron diferencias entre los pacientes con FQ y los controles sanos respecto a las variables medidas a través de la prueba STS y la velocidad de marcha, pero no se encontraron diferencias para la fuerza de presión manual cuando se realizó un análisis sin clasificar por sexo. Sin embargo, considerando el análisis segregado por sexo, las mujeres con FQ mostraron diferencias para todas las variables analizadas, mientras que los hombres con FQ solo mostraron diferencias para las variables medidas en la prueba STS comparados con los controles sanos. Además, estas diferencias fueron mayores en las mujeres con FQ (**Fig. 2.1**), lo que sugiere un importante efecto de la brecha de sexo en la FQ sobre la fuerza muscular y la movilidad funcional.

La debilidad muscular en pacientes con FQ ha sido analizada en varios estudios en los que se ha expresado en un rango entre 65% y 90% comparado con personas sanas. Esta puede variar dependiendo del músculo analizado, encontrando mayores diferencias en las extremidades inferiores en comparación con los músculos de las extremidades superiores (Elkin et al., 2000; M. Sahlberg et al., 2008). Sin embargo, la gran mayoría de los estudios que analizaron la debilidad muscular en pacientes con FQ realizaron los análisis sin categorizar por sexo (Arikan et al., 2015; Dufresne et al., 2009; Elborn et al., 1993; Elkin et al., 2000; Christophe Pinet et al., 2003). Si se realiza un análisis sin categorizar por sexo, las anormalidades musculares podrían subestimarse e incluso no detectarse, lo que podría conllevar a conclusiones erróneas y decisiones clínicas no apropiadas.

En un análisis no categorizado por sexo llevado a cabo por Arikan et al. (2015), no se encontraron diferencias en la fuerza de presión manual cuando esta fue comparada entre los pacientes con FQ y los controles sanos. Sin embargo, Sahlberg et al. (2005; 2008) en ambas publicaciones plantearon una medición similar a

la de nuestro estudio, en las que pudieron observar diferencias en la fuerza de presión manual para las mujeres con FQ cuando fueron comparadas con los sujetos sanos de su mismo sexo, por el contrario, esto no se cumplió en el caso de los pacientes masculinos. Los resultados hallados en estas investigaciones apoyan nuestra hipótesis anteriormente mencionada; el análisis sin categorizar por sexo puede no ser sensible para detectar diferencias en la fuerza máxima de presión manual entre las personas que padecen esta enfermedad y sus respectivos controles sanos. El hecho de que en nuestro estudio no se hayan visto diferencias en la fuerza de presión manual en un análisis sin categorizar por sexo es posiblemente debido a que las extremidades superiores podrían estar menos afectadas que los músculos de las extremidades inferiores en esta población (Gruet et al., 2017).

Las mujeres con FQ sufren más complicaciones a nivel del aparato respiratorio repercutiendo en una mayor tasa de infecciones respiratorias; lo que se asocia a un perfil inflamatorio crónico con niveles elevados de citoquinas (Sweezey & Ratjen, 2014). Estos factores causan daños en el tejido pulmonar; lo que aumenta la prevalencia de complicaciones respiratorias en las mujeres con FQ. Este perfil inflamatorio crónico ha sido asociado con un mayor gasto de energía en reposo, menor masa muscular y déficit de fuerza en esta población (Dufresne et al., 2009; Elborn et al., 1993). En nuestro estudio, a pesar de que se encontraron características similares entre hombres y mujeres con FQ respecto a las variables FEV1 y CVF, las mujeres con FQ mostraron relaciones moderadas entre la función pulmonar, la debilidad muscular y la movilidad funcional; mientras que en los pacientes masculinos no se observaron relaciones en ninguna variable analizada. Estos resultados sugieren que la debilidad muscular y las limitaciones en la movilidad funcional podrían tener lugar de forma más precoz en las mujeres debido a la asociación de un perfil inflamatorio crónico. Todo ello podría llevarlas a un estado de déficits funcionales durante las actividades de la vida diaria. Desafortunadamente, nuestro estudio no midió los niveles de citoquinas (por ejemplo, TNF alfa o interleucina-8); por lo que estas relaciones podrían deberse a ese u otro factor de confusión. Por lo tanto, esta sugerencia debería ser interpretada con precaución.

Los mecanismos subyacentes que podrían explicar la debilidad muscular en pacientes con FQ siguen siendo un desafío en la actualidad. Varios factores podrían estar influyendo de forma conjunta y su influencia podría variar entre los distintos individuos (Gruet et al., 2017). Algunos de los siguientes factores que mencionamos a continuación han sido propuestos como posibles causas de las diferencias entre hombres y mujeres que padecen esta enfermedad; como es el caso de la inactividad física, también el perfil inflamatorio y las anormalidades metabólicas causadas por la progresión de la enfermedad que normalmente se ve más afectada en las mujeres (Gruet et al., 2017). Los resultados de nuestro estudio están en línea con estos hallazgos. Según nuestra investigación, pudimos observar que en aquellos pacientes que tenían insuficiencia pancreática e infección crónica por *Pseudomonas* mostraron mayores diferencias en la fuerza muscular y la movilidad funcional. La influencia de ambas condiciones fue similar para los dos sexos y representó del 1% al 24% de la debilidad muscular en estos pacientes; estos resultados pudieron apreciarse con una mayor influencia en las extremidades inferiores. Sin embargo, algunos autores no han observado una repercusión de insuficiencia pancreática sobre la debilidad muscular en pacientes con FQ (M. Sahlberg et al., 2005; M. Sahlberg et al., 2008). Estas diferencias entre estudios podrían deberse al hecho de seleccionar ambas variables; insuficiencia pancreática y la infección crónica por *Pseudomonas*, como factores de confusión en el modelo estadístico en lugar de tener en cuenta únicamente la variable insuficiencia pancreática y realizar un análisis por subgrupos. Un análisis por subgrupo podría limitar la potencia estadística favoreciendo la aparición del error tipo II; es decir, no detectar diferencias cuando realmente sí las podría haber.

La detección temprana de los factores que contribuyen a la debilidad muscular en pacientes con FQ es crucial para elaborar estrategias de intervención que sean específicas e individualizadas con el fin de mejorar las deficiencias musculares periféricas, la calidad de vida relacionada con la salud y la mortalidad. En este sentido, se ha observado que la potencia muscular disminuye con el proceso de envejecimiento de forma más temprana y rápida en comparación con la masa muscular y la fuerza (Reid et al., 2014). Asimismo, el análisis de esta variable biomecánica está recientemente ganando un gran protagonismo también en la población de pacientes con FQ (Radtke, Hebestreit, Puhan, & Kriemler, 2017; Rietschel, van Koningsbruggen, Fricke, Semler, & Schoenau, 2008; Sheppard et al.,

2019). A pesar de que la variable tiempo es la principal medida de la prueba STS, la velocidad y la potencia durante esta prueba fueron más sensibles para detectar el deterioro muscular en estos pacientes. Curiosamente, en un estudio de Rietschel et al. (2008) en el que realizaron tres meses de entrenamiento vibratorio de cuerpo completo en pacientes con FQ mostraron mejoras en la velocidad y potencia de la prueba STS en +0,1 m/s y +2,38 W/Kg, respectivamente. Estos resultados sugieren que un programa de entrenamiento similar ejecutado en nuestra población de estudio podría incluso superar los valores de los controles sanos, destacando la importancia del ejercicio físico en pacientes con FQ.

El ejercicio físico es la intervención más efectiva para tratar la debilidad muscular periférica y debe ser encarecidamente recomendada en pacientes con FQ (Gruet et al., 2017). Sin embargo, las adaptaciones musculares al entrenamiento físico podrían ser diferentes entre hombres y mujeres con FQ (Gruber, Orenstein, Braumann, Paul, & Hüls, 2011; M. Sahlberg et al., 2008). Sahlberg et al. (2008) realizaron dos tipos diferentes de entrenamiento (entrenamiento aeróbico y de fuerza) en pacientes con FQ según las preferencias del paciente. Sus resultados mostraron mejoras en la fuerza muscular para los hombres con FQ después de tres meses de entrenamiento; mientras que no se mostraron mejoras para ninguna variable analizada en el caso de las mujeres con FQ. Estos resultados fueron independientes al tipo de entrenamiento escogido al inicio del estudio. Dado que la debilidad muscular podría ocurrir antes y más rápido en las mujeres con FQ, los equipos multidisciplinares deberían tener en cuenta la brecha de sexo de la FQ en las recomendaciones y programación de las intervenciones de ejercicio porque los objetivos terapéuticos y el estímulo de entrenamiento podrían variar según el sexo de los pacientes. Futuras investigaciones deberían investigar las respuestas al entrenamiento con respecto al sexo en estos pacientes.

2.4.1. Limitaciones del estudio

A pesar de haber seguido un método riguroso para la recopilación y síntesis de datos, este estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio transversal y; por lo tanto, no se puede establecer una relación causa-efecto. En segundo lugar, los pacientes con FQ reclutados para este estudio se encontraban en un estado preservado de la enfermedad en cuanto a los parámetros de la función pulmonar; lo cual no es algo común en esta población. Aun así, se mostraron diferencias entre los pacientes con FQ y los controles sanos, destacando la importancia de evaluar la fuerza muscular periférica en estos pacientes, independientemente de la función pulmonar. En tercer lugar, la reducción de la masa muscular está muy relacionada con los déficits de fuerza en pacientes con FQ (Elkin et al., 2000); sin embargo, esto no fue medido en nuestro estudio. Para realizar las comparaciones entre grupos de manera adecuada, se utilizó la potencia muscular relativizada a la masa corporal y los sujetos controles sanos se emparejaron por edad, sexo, estado nutricional y similares niveles de actividad física. Finalmente, los cuestionarios para registrar los niveles de actividad física son útiles para describir la muestra y discutir sobre los patrones de actividad física en estudios transversales; sin embargo, los sensores de movimiento (por ejemplo: SenseWear y ActiGraph) son preferibles para registrar la actividad física cuando son usados como resultado principal en estudios longitudinales (Bradley et al., 2015). Por lo tanto, estudios longitudinales que midan los niveles de actividad física deberían tener en consideración el análisis de la brecha de sexo de la FQ para dilucidar los principales mecanismos responsables de esta brecha. Estos estudios podrían diseñarse realizando pruebas de fatiga en esta población, ya que la fatiga es un síntoma muy importante en las enfermedades respiratorias crónicas (Gruet, 2018).

2.5. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO II

Las diferencias en la fuerza muscular y la movilidad funcional se observaron predominantemente en las mujeres con FQ. Estos resultados sugieren un efecto importante de la brecha de sexo sobre la debilidad muscular y la movilidad funcional en pacientes con FQ con función pulmonar preservada.

Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de realizar intervenciones de ejercicio físico tempranas, con especial atención a las mujeres, que minimicen la pérdida de fuerza y funcionalidad en estos pacientes.

Capítulo III

**Relación entre el genotipo CFTR y la potencia
muscular anaeróbica en adultos con fibrosis
quística**

Capítulo III

RELACIÓN ENTRE EL GENOTIPO CFTR Y LA POTENCIA MUSCULAR ANAERÓBICA EN ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

3.1. INTRODUCCIÓN

Las personas con FQ suelen tener una importante intolerancia al ejercicio, ya sea en ejercicios de corta como de larga duración. La capacidad anaeróbica, expresada como la potencia media o la potencia pico, se muestra normalmente reducida en los pacientes diagnosticados con FQ (Boas, Joswiak, Nixon, Fulton, & Orenstein, 1996; Lands, Heigenhauser, & Jones, 1992; Shah, Gozal, & Keens, 1998).

La disminución de la potencia muscular anaeróbica da lugar a algunas consecuencias negativas durante las actividades de la vida diaria que requieren esfuerzos de corta duración, como podría ser el gesto de levantarse de una silla o subir un tramo de escaleras. La forma más habitual de medición de la potencia muscular anaeróbica ha sido mediante el test incremental de Wingate (Boas et al., 1996; Klijn et al., 2003). Esta prueba se utiliza normalmente en un contexto de laboratorio generalmente asociado a fines científicos. Sin embargo, la obtención de esta relevante variable por procedimientos y dispositivos más sencillos y asequibles sería un gran paso para acercar el conocimiento científico a la práctica clínica. Por este motivo, debido a su especificidad, la potencia anaeróbica obtenida durante el gesto de levantarse de una silla podría ser considerada más representativa de las actividades de la vida diaria en comparación con un test de corta duración llevado a cabo en un cicloergómetro.

En un estudio reciente de Martínez-García et al., (2020) se observó que la potencia muscular de estos pacientes obtenida a través del test de levantarse de una silla se ve reducida en comparación con sus homólogos controles sanos. Sin embargo, los mecanismos subyacentes que explicarían esta reducción en la potencia

muscular aún no han sido explicados de forma exhaustiva. Incrementar el conocimiento sobre dicha temática podría aportar mayor claridad y ayudar a comprender mejor estos factores que dan lugar a la reducción de la potencia muscular anaeróbica en la población de FQ contribuyendo de esa manera a desarrollar medidas específicas para ayudar a estos pacientes.

Desde el descubrimiento de la proteína CFTR a nivel del retículo sarcoplasmático en la musculatura esquelética humana (Lamhonwah et al., 2010), se ha abierto una nueva posibilidad que podría dar respuesta a un factor contribuyente en la reducción de la potencia muscular en los pacientes que padecen esta enfermedad (Hiran C. Selvadurai et al., 2002). El defecto de esta proteína podría afectar a la regulación homeostática alterando el mecanismo excitación-contracción del músculo, el cual podría ser responsable de la intolerancia al ejercicio (Hiran C. Selvadurai et al., 2002) y la caquexia crónica (Divangahi et al., 2009) de los pacientes con FQ.

Tradicionalmente han sido descritas seis clasificaciones que describen el grado de función residual de la proteína CFTR: síntesis defectuosa (clase I), procesamiento o maduración defectuosa (clase II), regulación defectuosa (clase III), conductancia defectuosa (clase IV), reducida función y síntesis (clase V) y proteínas menos estables (clase VI) (Amaral, 2015). Aquellos pacientes que contienen ambos alelos patógenos clasificados en cualquiera de las clases I a III suelen tener síntomas más graves y peores valores de supervivencia cuando son comparados con los pacientes que heredan un alelo de entre la clase IV a V (McKone et al., 2006).

Tras un exhaustivo estudio de la literatura existente sobre esta temática, según nuestro conocimiento, solo un estudio ha investigado la influencia del genotipo CFTR en la potencia muscular anaeróbica en pacientes con FQ con al menos una copia del genotipo F508del (clase II). Los resultados de este estudio mostraron un déficit en la potencia muscular anaeróbica, medida a través de la prueba Wingate, en aquellos pacientes que portaban un segundo gen patógeno clasificado en las clases I a III en comparación con los pacientes que portaban un segundo gen dentro de la clasificación de las clases IV o V. Estos resultados podrían poner de manifiesto la posible influencia del genotipo CFTR en el rendimiento anaeróbico de estos pacientes (Hiran C. Selvadurai et al., 2002).

A pesar de los resultados expuestos en este estudio, debemos tener presente que la prueba de Wingate podría no representar una medida de la capacidad funcional en actividades de la vida diaria en estos pacientes. Además, este estudio no tuvo en cuenta algunos de los posibles factores de confusión del rendimiento anaeróbico en estos pacientes y tampoco utilizó modelos de predicción para determinar los factores influyentes de la potencia muscular anaeróbica. Finalmente, este estudio solo incluyó una muestra homogénea de pacientes jóvenes caracterizada por el patógeno de la FQ más común, la variante F508del. Por lo tanto, durante el proceso de envejecimiento, las personas con FQ podrían acumular varios factores que influyen en la pérdida de masa muscular y potencia (Gruet et al., 2017); por lo que estos resultados pueden no ser transferibles a una población más heterogénea y más envejecida de FQ.

Los objetivos de este estudio fueron (i) analizar los factores asociados con la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores prestando especial atención al genotipo CFTR en adultos con FQ y (ii) determinar posibles diferencias en la potencia muscular anaeróbica entre pacientes con genotipo CFTR más severo (ambos alelos en las clases I a III) con la de los pacientes con genotipo CFTR menos grave (al menos un alelo en las clases IV a VI), y sus respectivos homólogos sanos.

3.2. MATERIAL Y MÉTODO

3.2.1. Diseño del estudio

En un contexto global el diseño del trabajo fue de tipo observacional, transversal, y analítico. La investigación se desarrolló en el centro de la Asociación de Fibrosis Quística de la Región de Murcia entre los meses de enero y diciembre de 2018.

3.2.2. Características de la muestra

Para el desarrollo de este estudio fueron reclutadas personas adultas de 18 a 65 años de edad con diagnóstico de FQ y sujetos sanos de similares características en cuanto a edad, índice de masa corporal, nivel de actividad física y sexo, que asistieron a la Asociación de Fibrosis Quística de Murcia, Murcia, España.

Los pacientes con FQ que se encontraban en una situación clínicamente inestable, que recibían oxigenoterapia a largo plazo o presentaban una discapacidad física que pudiera afectar a las mediciones de potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores fueron excluidos. Aquellos pacientes que reportaban tres o más cultivos positivos para la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* en un período de 6 meses o más del 50% de los cultivos positivos dentro de los últimos 12 meses fueron considerados como pacientes colonizados de forma crónica por dicha bacteria (Lee et al., 2003). Los pacientes que recibían tratamiento de enzimas pancreáticas se clasificaron como pacientes con insuficiencia pancreática. Los sujetos sanos debían encontrarse sin ningún tipo de discapacidad física que pudiera alterar las mediciones de potencia muscular anaeróbica. Estos sujetos fueron reclutados para conformar un grupo control con el fin de obtener valores normalizados de potencia muscular anaeróbica en una población con el genotipo CFTR no alterado. La actividad física de los pacientes con FQ y los controles sanos fue de leve a moderada, representada con una puntuación de actividad de 3 a 4 según la clasificación de Grimby (Grimby, 1988). Esta clasificación se basa en una escala de 1 a 6 puntos, las puntuaciones más altas indican niveles más altos de actividad física.

3.2.3. Consideraciones éticas

Se les proporcionó información a todos los participantes tanto verbalmente como por escrito respecto a los objetivos planteados, posibles riesgos que pudieran ocasionarse y beneficios del estudio (**Anexo 4.1**). Tras completar la fase informativa los voluntarios aportaron su consentimiento informado por escrito antes de realizar el protocolo de medición (**Anexo 4.2**).

La metodología y el protocolo del proyecto fueron realizados de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El presente estudio recibió la aprobación del comité de ética de la Universidad Católica de Murcia, Murcia, España (**Anexo 4.3**).

3.2.4. Procedimiento

Los sujetos visitaron el centro en dos ocasiones; la primera, para realizar un protocolo de familiarización para el proceso de medición y; la segunda, una semana más tarde, para realizar la sesión experimental que implicó la medición de la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores, la función pulmonar y las características basales de los sujetos.

Potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores

La potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores fue definida como la potencia media desarrollada durante la fase ascendente en una sola prueba del test STS. La prueba STS se realizó colocando al sujeto sentado en una silla regulable en altura y con respaldo, pero sin soporte para los brazos, estos debían estar cruzados sobre el pecho y las articulaciones de la cadera, rodillas y tobillos a 90° aproximadamente. Para la medición de esta prueba se les pidió a los sujetos que se pusieran de pie «lo más rápido posible» durante una sola prueba STS. La ejecución de la prueba se grabó en video a 240 fotogramas por segundo utilizando la aplicación iPhone Sit-to-Stand (Sit-to-stand App, versión 1.0.8) instalada en un iPhone 7 con iOS 11.4.1 (Apple Inc., EE. UU). Los sujetos completaron tres repeticiones STS de los cuales fueron seleccionados los valores promedio para su posterior análisis (el coeficiente de variación individual de tres repeticiones estuvo comprendido en un rango entre 0% y 20%). La recopilación de datos y el análisis de video de la

prueba STS se llevó a cabo siguiendo las instrucciones de la aplicación (ver Ruiz-Cárdenas et al., 2018 para más detalles) por un investigador cegado al grupo de asignación en base al genotipo. El procedimiento para calcular la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores ha sido validado previamente mostrando un coeficiente de correlación intraclase $> 0,86$ respecto a los valores obtenidos a través de una plataforma de fuerza (Ruiz-Cárdenas et al., 2018). Los valores de potencia se expresaron en relación con el peso corporal (W/kg) con el objetivo de minimizar la influencia del estado nutricional en las comparaciones entre grupos.

Función pulmonar

La prueba de función pulmonar se realizó con un espirómetro (SensorMedics 2000; SensorMedics, Yorba Linda, CA) de acuerdo con los estándares de la American Thoracic Society / European Respiratory Society (Miller et al., 2005). El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (CVF) fueron seleccionadas para realizar un posterior análisis. Los valores fueron expresados como porcentaje del predicho.

Agrupación para la clasificación del genotipo CFTR

La clasificación del genotipo CFTR fue realizada por un genetista que estuvo cegado a los datos de las mediciones de potencia muscular anaeróbica. Los pacientes fueron agrupados como genotipo CFTR más severo o genotipo CFTR menos severo según el grado de función residual de proteína CFTR y los niveles de cloruro en el test del sudor. Los pacientes que presentaron dos alelos comprendidos en las clases I a III se clasificaron como genotipo CFTR más severo, mientras que aquellos que presentaron al menos un alelo patógeno agrupado en las clases IV a VI fueron clasificados como genotipo CFTR menos severo (McKone et al., 2006). Si un paciente presentaba una variante patogénica no identificada, se consultaba el nivel de cloruro en el sudor. Si el nivel de cloruro en el sudor era superior a 60 mmol/L, el paciente se clasificaba como genotipo CFTR más grave; de lo contrario, se clasificaba como genotipo CFTR menos severo (DeMarco, Dietzen, & Brown, 2015).

3.2.5. Análisis estadístico

El programa estadístico IBM SPSS Statistics (IBM Corp. publicado en 2017. IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) se utilizó para llevar a cabo los análisis de este estudio. Para las características físicas de los sujetos se utilizaron estadísticas descriptivas. Los valores se aportaron en el texto como media y desviación estándar o rango de la media con intervalos de confianza (IC) del 95%. Los datos se distribuyeron de forma normal, tal y como lo confirmó la prueba de Shapiro-Wilks. La homocedasticidad fue confirmada por la prueba de Levene. El nivel de significación estadística se estableció en $P \leq 0,05$.

Para determinar las diferencias en la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores entre los pacientes agrupados con genotipo CFTR más severo, con el de los pacientes agrupados como genotipo CFTR menos severo, y con los controles sanos se utilizó la prueba ANOVA. El error tipo I se ajustó utilizando la corrección propuesta por Bonferroni para comparaciones múltiples. Los resultados se interpretaron utilizando el IC del 95% y el tamaño del efecto se calculó como *Hedges' g* y se interpretó como pequeño (0,2 a 0,5), mediano (0,5 a 0,8) o grande (> 0,8).

Con el fin de evaluar los factores asociados con la potencia muscular anaeróbica, se utilizó un conjunto de modelos de regresión lineal. Se empleó un enfoque teórico de la información y una inferencia multimodelo para seleccionar el modelo que mejor se ajustaba a los datos (Burnham & Anderson, 2002). El Criterio de Información de Akaike (AICc) corregido para los tamaños de muestras pequeñas y las diferencias de AICc (Δ AICc) se utilizaron para la selección del modelo siguiendo el principio de parsimonia. Las variables independientes introducidas en los modelos se seleccionaron con base a una justificación teórica *a priori*. Los modelos se ajustaron para las variables edad y sexo, ya que está bien establecido que la potencia muscular anaeróbica disminuye con el envejecimiento (Glenn, Gray, Vincenzo, Paulson, & Powers, 2017) y la debilidad muscular suele ser más frecuente en las mujeres con FQ (Gruet et al., 2017; Martínez-García et al., 2020). Las interacciones entre el genotipo CFTR y las variables de la función pulmonar, insuficiencia pancreática e infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*, se verificaron mediante

una prueba *T* de muestra independiente y la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. La clasificación del genotipo CFTR fue cifrado con el código 2 en aquellos pacientes con genotipo CFTR más severo, como 1 en aquellos con genotipo CFTR menos severo y 0 asignado a los homólogos controles sanos. Además, aquellos factores añadidos que podrían influir en la potencia muscular anaeróbica, como son la insuficiencia pancreática e infección crónica por *Pseudomona* (Martínez-García et al., 2020) se clasificaron como 1 ó 0 e interpretados como presencia o ausencia de síntomas, respectivamente. Las variables espirométricas de FEV1 y CVF también se tuvieron en cuenta en el modelo, ya que podrían ser indicativas de la gravedad y la progresión de la enfermedad pudiendo estar asociadas a la debilidad muscular periférica (Radtke et al., 2018; Hiran C. Selvadurai et al., 2002). Sin embargo, el estado nutricional expresado como el índice de masa corporal no se consideró en el modelo ya que las mediciones de potencia muscular anaeróbica se expresaron en función del peso corporal del sujeto para establecer comparaciones entre grupos de forma adecuada.

3.3. RESULTADOS

3.3.1. Características funcionales y principales variables de fuerza

Un total de 39 pacientes diagnosticados con FQ que se encontraban con un estado de enfermedad pulmonar moderada a normal (FEV1: 38,5 a 126,9%) (Schluchter et al., 2006) y 41 controles sanos se ofrecieron como voluntarios para participar en este estudio (**Tabla 3.1**).

Los pacientes fueron clasificados como genotipo CFTR menos severo (n = 21) o genotipo CFTR más severo (n = 18). Dos pacientes con un alelo agrupado como clase I (K710X y G542X) presentaron mutaciones desconocidas en el segundo alelo. Para poder ser asignados a alguno de los grupos se consultó la prueba de cloruro en el sudor, uno de ellos se clasificó como genotipo CFTR menos severo (< 60 mmol/L) mientras que el otro se clasificó como genotipo CFTR más severo (> 60 mmol/L) (**Tabla 3.2**).

Los resultados mostraron diferencias en el FEV1 (diferencia de medias: 19,0%; IC 95%: 4,47 a 33,55; $P = 0,012$) y en la CVF (diferencia de medias: 14,73%; IC 95%: 3,76 a 25,69; $P = 0,01$) entre los pacientes agrupados como genotipo CFTR menos severo y genotipo CFTR más severo. Además, los pacientes agrupados como genotipo CFTR más severo mostraron una mayor prevalencia de insuficiencia pancreática (88,9%) y de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (66,8%) frente al grupo CFTR menos severo donde la prevalencia de insuficiencia pancreática e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* fue del 28,5% y 33,3%, respectivamente ($P < 0,001$).

Tabla 3.1. Características de la muestra (n=80).

| | Controles sanos (n=41) | CFTR menos severos (n=21) | CFTR más severos (n=18) |
|-------------------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Sexo, Femenino (%) | 22 (53,7%) | 12 (57,1%) | 10 (55,6%) |
| Edad, Años. | 31,1 (13,3) | 35,9 (12,6) | 29,22 (10,3) |
| Altura, m. | 1,70 (0,1) | 1,64 (0,1) | 1,65 (0,1) |
| Peso, Kg. | 68,5 (14,3) | 71,9 (20,4) | 61,9 (9,8) |
| IMC, Kg/m ² . | 23,6 (4,6) | 24,5 (6,6) | 22,6 (2,5) |
| FEV1, % pred. | n/e | 97,7 (22,0) | 78,66 (22,7) |
| FVC, % pred. | n/e | 105,9 (14,4) | 91,16 (19,3) |
| Nivel de cloro, mmol/L. | n/e | 75,3 (25,6) | 91,17 (19,3) |
| IP, número (%). | 0 (0%) | 6 (28,5%) | 16 (88,9%) |
| ICP, número (%). | 0 (0%) | 7 (33,3%) | 12 (66,8%) |
| Potencia muscular anaeróbica, W/kg. | 7,19 (0,66) | 6,29 (0,78) | 6,21 (0,87) |

Los datos se expresan como media (DE), IMC: índice de masa corporal, CFTR: regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística, FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada, n/e: no evaluado, IP: Insuficiencia pancreática, ICP: Infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*.

Tabla 3.2. Agrupación para el genotipo CFTR ($n = 39$). Nomenclatura CFTR por nombres heredados.

| Cód. | Alelo 1 | Alelo 1 clase | Alelo 2 | Alelo 2 clase | Nivel de cloruro (mmol/L) | Clasificación CFTR | Clasificación (CFTR + Cloruro) |
|------|---------|------------------|-------------|------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 1 | Q890X | I | R117H | IV | 100 | Menos severo | |
| 2 | L997F | IV | Desconocido | n/e | 100 | Menos severo | |
| 3 | L997F | IV | Desconocido | n/e | 61 | Menos severo | |
| 4 | K710X | I | Desconocido | n/e | 54 | No clasificado | Menos severo |
| 5 | K710X | I | R1162X | I | 100 | Severo | |
| 6 | K710X | I | K710X | I | 95 | Severo | |
| 7 | K710X | I | A1006E | IV o V | n/e | Menos severo | |
| 8 | G542X | I | Desconocido | n/e | 100 | No clasificado | Severo |
| 9 | G542X | I | A1006E+5T | IV o V | 82 | Menos severo | |
| 10 | G542X | I | A1006E | IV o V | 100 | Menos severo | |
| 11 | G542X | I | A1006E | IV o V | 100 | Menos severo | |
| 12 | F508del | II | W202X | I | 95 | Severo | |
| 13 | F508del | II | R334W | IV | 100 | Menos severo | |
| 14 | F508del | II | N1303K | II | 100 | Severo | |
| 15 | F508del | II | L1254X | I | n/e | Severo | |
| 16 | F508del | II | K710X | I | 100 | Severo | |
| 17 | F508del | II | G542X | I | 100 | Severo | |
| 18 | F508del | II | G542X | I | 100 | Severo | |
| 19 | F508del | II | G542X | I | 100 | Severo | |
| 20 | F508del | II | G542X | I | 100 | Severo | |

| Cód. | Alelo 1 | Alelo 1 clase | Alelo 2 | Alelo 2 clase | Nivel de cloruro (mmol/L) | Clasificación CFTR | Clasificación (CFTR + Cloruro) |
|------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------------------|--------------------|--------------------------------|
| 21 | F508del | II | F508del | II | 100 | Severo | |
| 22 | F508del | II | F508del | II | 89 | Severo | |
| 23 | F508del | II | F1052V | IV | 38 | Menos severo | |
| 24 | F508del | II | D1152H | IV | 36 | Menos severo | |
| 25 | F508del | II | D1152H | IV | 64 | Menos severo | |
| 26 | F508del | II | 3849+10KbC^T | I | 80 | Severo | |
| 27 | F508del | II | 3849+10KbC^T | I | 65 | Severo | |
| 28 | F508del | II | 2869insG | I | 100 | Severo | |
| 29 | F508del | II | 2789+5G^A | V | 100 | Menos severo | |
| 30 | F508del | II | 2789+5G^A | V | 88 | Menos severo | |
| 31 | F508del | II | 2183AA^G | I | 100 | Severo | |
| 32 | A1006E | IV o V | E585X | I | 80 | Menos severo | |
| 33 | A1006E | IV o V | 2789+5G^A | V | 85 | Menos severo | |
| 34 | 5T;TG11 | CCV | Desconocido | n/e | 34 | Menos severo | |
| 35 | 5T;TG11 | CCV | Desconocido | n/e | 40 | Menos severo | |
| 36 | 5T | CCV | 5T | CCV | 52 | Menos severo | |
| 37 | 1811+1,6KbA^G | I | L206W | II | n/e | Severo | |
| 38 | 1811+1,6KbA^G | I | D1152H | IV | 35 | Menos severo | |
| 39 | 1717-1G^A | I | 2789+5G^A | V | 100 | Menos severo | |

CFTR: Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, CCV: Consecuencias clínicas variables, n/e: no evaluado.

3.3.2. Comparaciones de potencia muscular anaeróbica entre grupos

Respecto a la potencia muscular anaeróbica, fueron encontradas diferencias significativas entre las medias de los grupos según el análisis univariado ANOVA ($F(2,77) = 15,58, P < 0,001$) (Tabla 3.3). En un análisis *post-hoc*, los resultados mostraron un déficit en la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores para los pacientes agrupados como genotipo CFTR menos severo (Hedges' g: 1,26) y para aquellos agrupados como genotipo CFTR más severo (Hedges' g: 1,32) en comparación con los sujetos sanos (Tabla 3.4). Sin embargo, no se mostraron diferencias entre los grupos CFTR (Fig. 3.1).

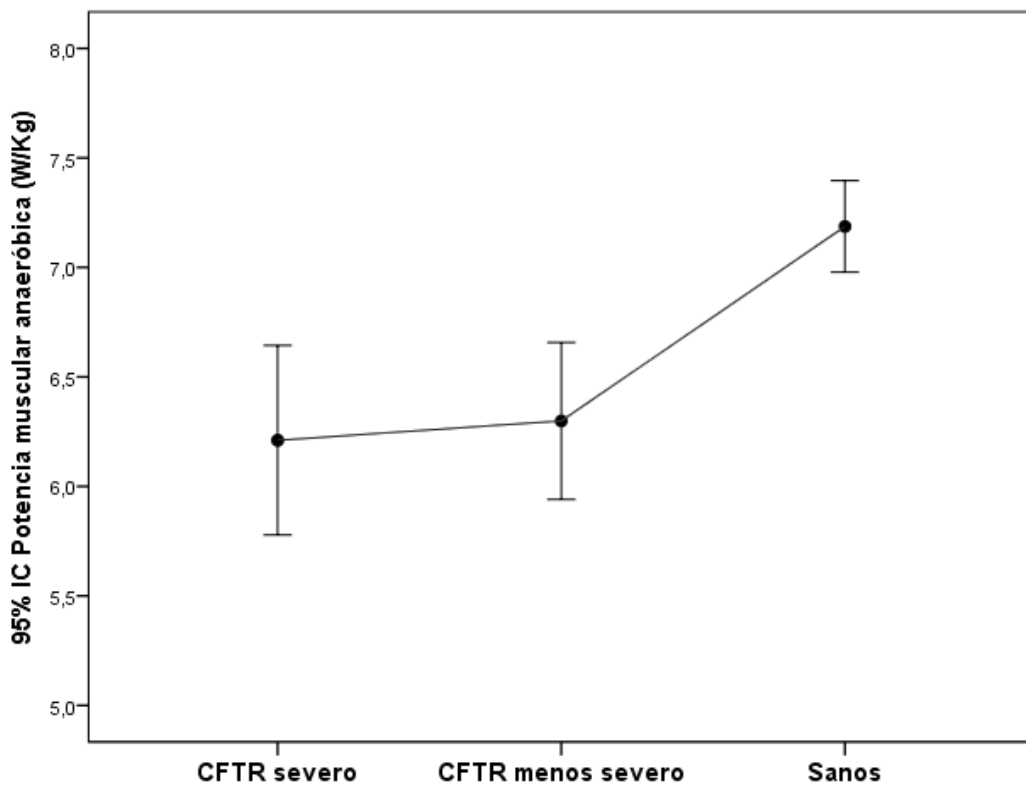


Figura 3.1. Gráfico de barras de error de la potencia muscular anaeróbica en los diferentes grupos categorizados por la función residual de la proteína CFTR.

Las barras de error indican la media e intervalo de confianza del 95% (95% IC) para los datos de potencia muscular.

Tabla 3.3. ANOVA unidireccional para la potencia muscular anaeróbica entre comparaciones grupales.

| | Suma de cuadrados | df | Media de cuadrados | F | P |
|------------------|-------------------|----|--------------------|-------|---------|
| Entre grupos | 17,31 | 2 | 8,657 | 15,58 | < 0,001 |
| Dentro de grupos | 42,78 | 77 | 0,556 | | |
| Total | 60,09 | 79 | | | |

Df: Grados de libertad.

Tabla 3.4. Análisis post-hoc para la potencia muscular anaeróbica entre las comparaciones grupales.

| Comparaciones entre grupos | | Diferencia de media (W/Kg) | P | Intervalo de confianza 95% | | Hedges' g |
|----------------------------|-------------------|-------------------------------|---------|----------------------------|----------------------|-----------|
| | | | | Límite infe- rior | Límite supe- rior | |
| Sanos | CFTR menos severo | 0,887 | < 0,001 | 0,398 | 1,377 | 1,26 |
| Sanos | CFTR más severo | 0,976 | < 0,001 | 0,460 | 1,492 | 1,32 |
| CFTR menos severo | CFTR más severo | 0,088 | 0,98 | -0,497 | 0,674 | 0,09 |

CFTR: Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Error tipo I por Bonferroni corregido por comparaciones multiple.

3.3.3. Factores asociados a la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores: influencia del genotipo CFTR

Se realizaron un total de 10 modelos de regresión lineal para determinar los factores asociados con la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores en pacientes con FQ. El mejor modelo predictivo de la potencia muscular anaeróbica incluyó las variables de «edad + Sexo + Grupo CFTR» ($R^2 = 0,354$; AICc = -52,971) (Fig. 3.2). Otros modelos adicionales con un apoyo sustancial ($\Delta\text{AICc} \leq 2$) incluyeron las variables de infección crónica por *Pseudomona* e insuficiencia pancreática, explicando la potencia muscular anaeróbica en un 35% de la varianza.

Sin embargo, cuando al modelo «Edad + Sexo + Grupo CFTR» se le añadieron variables de función pulmonar, ni FEV1 ni FVC explicaron la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores en pacientes con FQ. De forma adicional, se encontraron resultados similares cuando la variable de grupo CFTR se eliminó de los modelos. Teniendo en cuenta la edad y el sexo como variables fijas y añadiendo las variables infección crónica por *Pseudomona*, insuficiencia pancreática, FEV1 y CVF, la ΔAICc varió entre 7,63 y 36,82 (Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Criterio de información de Akaike de los parámetros del modelo para predecir la potencia muscular de las extremidades inferiores.

| Modelos de predicción de potencia muscular | K | AICc | Δ AICc | R ² | P |
|---|----------|----------------|---------------|----------------|-------------------|
| Edad + sexo + grupo CFTR | 3 | -52,971 | 0,00 | 0,354 | < 0,001 |
| Edad + Sexo + grupo CFTR + ICP | 4 | -51,554 | 1,41 | 0,350 | < 0,001 |
| Edad + Sexo + grupo CFTR + PI | 4 | -51,513 | 1,46 | 0,350 | < 0,001 |
| Edad + Sexo + grupo CFTR + ICP + PI | 5 | -50,299 | 2,67 | 0,348 | < 0,001 |
| Edad + Sexo + ICP | 3 | -44,336 | 7,63 | 0,281 | < 0,001 |
| Edad + Sexo + PI | 3 | -32,351 | 20,62 | 0,164 | 0,001 |
| Edad + Sexo + FEV ₁ | 3 | -16,815 | 36,16 | 0,116 | 0,063 |
| Edad + Sexo + CVF | 3 | -16,150 | 36,82 | 0,101 | 0,082 |
| Edad + Sexo + grupo CFTR + FEV ₁ | 4 | -14,955 | 38 | 0,075 | 0,120 |
| Edad + Sexo + grupo CFTR + CVF | 4 | -14,174 | 38,8 | 0,094 | 0,157 |

El «modelo de mejor ajuste» se representa en negrita. Los modelos con soporte sustancial (Δ AICc \leq 2) se identifican mediante sombreado, K: número de parámetros probados en cada modelo, AICc: criterio de información de Akaike para un pequeño conjunto de datos, Δ AICc: diferencias entre el modelo de mejor ajuste y el modelo seleccionado (los valores se dan como valores absolutos) (Burnham y Anderson 2002), R²: R² ajustado, CFTR: regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística, PI: insuficiencia pancreática, ICP: infección crónica con *Pseudomonas aeruginosa*, FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo, CVF: capacidad vital forzada. La ecuación para el modelo de mejor ajuste fue $Y = 7,872 - 0,017 * (\text{Edad}) - 0,381 * (\text{Sexo}) - 0,557 * (\text{grupo CFTR})$.

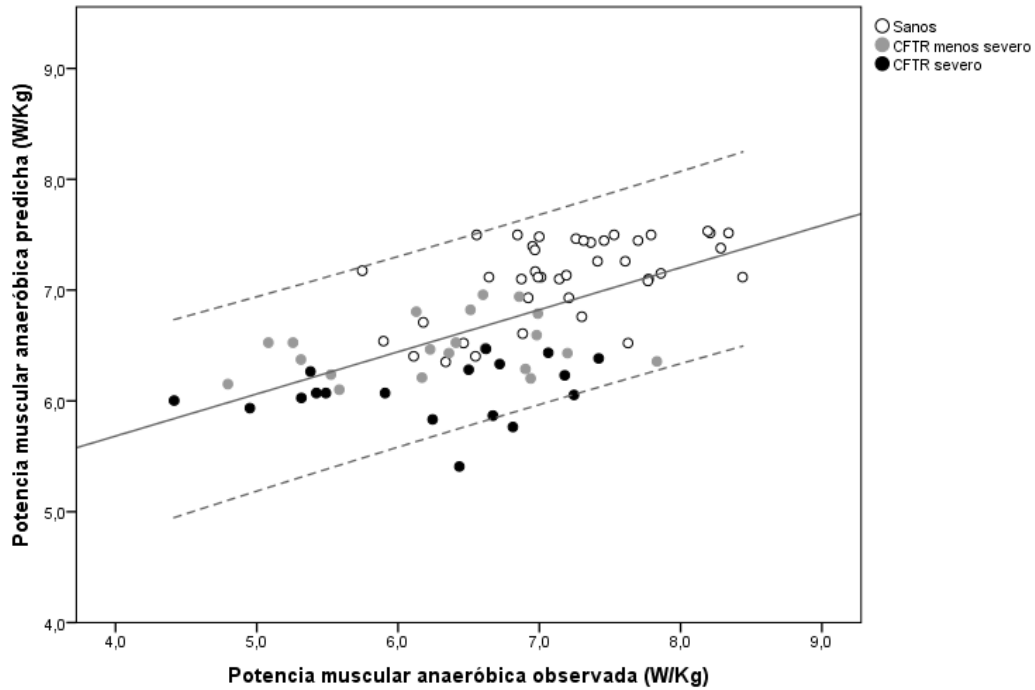


Figura 3.2. Gráfico de dispersión.

La potencia muscular pronosticada se modeló según las clasificaciones de AICc utilizando el modelo de mejor ajuste para las mediciones de potencia muscular. La figura muestra la media y el intervalo de confianza del 95% para el modelo $Y = 7,872 - 0,017 * (\text{Edad}) - 0,381 * (\text{Sexo}) - 0,557 * (\text{grupo CFTR})$.

3.4. DISCUSIÓN

Este estudio fue diseñado con el objetivo de analizar los factores asociados entre el genotipo CFTR en adultos con FQ y la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores, así como determinar posibles diferencias en la potencia muscular anaeróbica entre pacientes agrupados como genotipo CFTR menos severos con aquellos agrupados como CFTR más severos y sus homólogos controles sanos.

Los resultados obtenidos mostraron diferencias en la potencia muscular anaeróbica en la transferencia STS entre sujetos sanos y ambos grupos CFTR; es decir, tanto en pacientes agrupados como genotipo CFTR menos severo y aquellos pacientes agrupados como genotipo CFTR más severo, indicando un deterioro del rendimiento anaeróbico en estos pacientes. Aunque no se encontraron diferencias entre los pacientes más severos y menos severos con respecto al grupo CFTR en el análisis univariante, cuando se tuvieron en cuenta varios factores de confusión como la edad, el sexo, insuficiencia pancreática o infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* junto con el grupo CFTR, el modelo de predicción explicó la potencia muscular anaeróbica en un 35% de la varianza. Estos resultados sugieren que la potencia muscular anaeróbica podría estar influenciada, al menos en parte, por el genotipo CFTR y destaca la importancia de realizar análisis multivariantes para tener en cuenta la influencia de varios factores que afectan a la producción de potencia en estos pacientes.

Otros estudios anteriores al nuestro también analizaron la influencia del genotipo CFTR en la potencia muscular tanto en niños como en adultos jóvenes con FQ. Dichos estudios mostraron resultados controvertidos (Radtke et al., 2018; Hiran C. Selvadurai et al., 2002). Por un lado, Selvadurai et al., (2002) a través de la prueba de Wingate obtuvieron resultados donde se podía destacar un déficit en la potencia muscular anaeróbica en aquellos pacientes con una segunda mutación CFTR clasificada en las clases I a III en comparación con aquellos pacientes con la segunda mutación clasificada en las clases IV o V, lo que sugiere que la potencia muscular anaeróbica podría verse afectada por una baja función residual de la proteína CFTR. Por otro lado, Radtke et al., (2018) no encontraron asociación entre el

genotipo CFTR y la potencia muscular aeróbica medida a través del protocolo de Godfrey; una prueba de esfuerzo de tipo continua sobre un cicloergómetro donde las cargas de trabajo se incrementan en intervalos de 1 minuto hasta llegar al nivel de agotamiento (8 a 12 minutos) (Hebestreit et al., 2015). Al final de las pruebas no encontró asociación entre el genotipo CFTR y la potencia muscular aeróbica de las extremidades inferiores en pacientes con FQ. La controversia entre los estudios podría residir en *i*) el metabolismo bioenergético utilizado durante la tarea (esfuerzos de corta duración en comparación con larga duración), *ii*) diferencias en la clasificación del genotipo CFTR, *iii*) el ajuste riguroso de los factores de confusión en los modelos estadísticos.

En la actualidad se desconoce la influencia que podría tener la proteína CFTR a nivel del retículo sarcoplasmático en el sistema musculoesquelético humano. No obstante, se ha sugerido que la proteína CFTR alterada podría modificar la respuesta a la polarización de la membrana celular, causando una desregulación de la homeostasis del Ca^{2+} ; que es fundamental para aportar un correcto mecanismo de excitación-contracción muscular (Lamhonwah et al., 2010). De hecho, una alteración del Ca^{2+} durante la contracción muscular disminuye la fuerza y la velocidad de la fibra muscular en los gestos de corta duración (Gilliver, Degens, Rittweger, & Jones, 2011; Lamboley et al., 2015). La mala regularización del Ca^{2+} podría producir una pérdida de fuerza y velocidad a lo largo de la contracción muscular afectando de esta forma a la producción de potencia, definida como el producto de la fuerza y la velocidad contráctil.

Desde el hipotético punto de vista de que la proteína CFTR afecte a la contracción muscular de manera similar en aquellos esfuerzos de larga y de corta duración con respecto al metabolismo bioenergético utilizado, podríamos esperar que existieran mayores asociaciones entre la potencia muscular y el genotipo CFTR durante los esfuerzos de corta duración. Esto es debido a que otros factores de confusión que podrían estar condicionando la tolerancia al ejercicio se minimizan durante este tipo de esfuerzos cortos, como por ejemplo; la función pulmonar, la hiperinsuflación dinámica de la vía aérea o la hipoxemia inducida por el ejercicio (Marcotte, Grisdale, Levison, Coates, & Canny, 1986; Shah et al., 1998; Stevens, Stephenson, Faughnan, Leek, & Tullis, 2013). De hecho, mientras que algunas

variables espirométricas como el FEV1 estuvieron asociadas con la potencia muscular aeróbica (coeficiente Beta = 0,66; $P < 0,001$) durante un esfuerzo relativamente largo (por ejemplo, el protocolo Godfrey), incluso cuando se realizó un análisis restringido a un grupo de pacientes con función pulmonar preservada (FEV1 > 80% predicho) (Radtke et al., 2018), cuando estas variables se incluyeron en nuestros modelos estadísticos, ni la variable FEV1 ni CVF explicaron la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores en los pacientes con FQ. Estos resultados respaldan nuestra sugerencia anteriormente mencionada; en aquellos esfuerzos de corta duración se podrían observar mayores asociaciones entre la potencia muscular y el genotipo CFTR.

Tradicionalmente, las diferentes mutaciones CFTR han sido clasificadas en seis niveles; la clasificación en cada uno de estos niveles está determinada según su impacto en la función de la proteína CFTR (Amaral, 2015). El genotipo CFTR normalmente no predice con exactitud la variabilidad de la evolución respecto a los fenotipos clínicos ni en el impacto en otros múltiples órganos (Salvatore et al., 2002). Sin embargo, los pacientes con ambos alelos alterados en cualquiera de las clases I a III se han asociado previamente con síntomas más graves y diferencias significativas en la supervivencia y la edad al morir en comparación con los pacientes con un alelo perteneciente a las clases IV a V. Estos resultados fueron independientes de las medidas clínicas de la función pulmonar, aspectos nutricionales e insuficiencia pancreática (McKone et al., 2006). En nuestro estudio utilizamos esta clasificación de grupo CFTR y, de manera similar a estudios previos (McKone et al., 2006; Radtke et al., 2018), aquellos pacientes clasificados como genotipo CFTR más severo mostraron una mayor prevalencia de insuficiencia pancreática e infección crónica por *Pseudomona aeruginosa* que las clasificadas como genotipo CFTR menos severos. En contraposición a nuestros resultados, Selvadurai et al., (2002) analizaron una muestra de pacientes con FQ con al menos una copia de la mutación CFTR *F508del* (clase II) y clasificaron esta muestra en seis grupos según las diferentes alteraciones genéticas encontradas para el segundo alelo. En este estudio no encontraron diferencias para la función pulmonar entre los grupos CFTR. Además, aquellos pacientes clasificados como genotipo menos severo mostraron una mayor prevalencia de insuficiencia pancreática que los clasificados como genotipo más severo. Por lo tanto, a pesar de que sus resultados mostraron

diferencias en la potencia muscular anaeróbica entre los grupos CFTR, la clasificación utilizada en este estudio no debería estar exenta de ser revisada. Por otro lado, este estudio no tuvo en cuenta los posibles factores clínicos de confusión como el sexo, insuficiencia pancreática o infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, que recientemente se han asociado con la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores en pacientes con FQ (Martínez-García et al., 2020). La importancia de tener en cuenta estos factores de confusión es crucial para aclarar su influencia relativa en la debilidad muscular. De lo contrario, las anomalías musculares podrían subestimarse e incluso no detectarse, lo que llevaría a conclusiones erróneas y decisiones clínicas inapropiadas para estos pacientes.

Los mecanismos subyacentes que podrían explicar la debilidad muscular en pacientes con FQ no se comprenden completamente. Investigar sobre estos mecanismos sigue siendo un desafío puesto que varios factores podrían actuar de manera interrelacionada y determinar cuál podría ser su influencia es muy complejo (Gruet et al., 2017). La asociación del genotipo CFTR a nivel del retículo sarcoplasmático en el rendimiento anaeróbico o aeróbico de estos pacientes es realmente difícil de identificar. En otras palabras, una pequeña característica biológica de una célula muscular podría no ser representativa de la función general del sistema neuromuscular durante una tarea motora compleja y su influencia podría ser mínima o incluso no detectada. Por todo ello, invitamos a futuras investigaciones a comprender mejor la relación entre el genotipo CFTR y la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores en pacientes con FQ. Los estudios podrían ofrecer un diseño longitudinal evaluando un conjunto de factores de confusión y empleando modelos de predicción de la potencia muscular anaeróbica en una muestra grande de pacientes con FQ.

3.4.1. Limitaciones del estudio

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evalúa los factores que determinan la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores, con especial atención al genotipo CFTR, durante una contracción muscular explosiva en adultos con FQ. A pesar de llevar a cabo un protocolo riguroso hacia la recopilación y síntesis de datos, este estudio no está exento de limitaciones. Nuestro estudio tuvo un diseño transversal; por lo tanto, los estudios longitudinales están garantizados para determinar el impacto del genotipo CFTR junto con varios factores de confusión sobre la potencia muscular anaeróbica en pacientes con FQ a lo largo del tiempo. Además, aunque el nivel de actividad física en nuestra muestra fue similar entre los grupos, este debería medirse adecuadamente a través de sensores de movimiento que son preferibles para monitorizar la actividad física en pacientes con FQ (Bradley et al., 2015) y deberían incluirse en los modelos de predicción. Por otra parte, no fuimos capaces de considerar todos los factores de confusión conocidos dentro del modelo, tales como los marcadores inflamatorios, desequilibrios oxidativos, entre otros, que pueden aportar una apreciación más exhaustiva sobre su influencia en la potencia muscular anaeróbica de miembros inferiores en los pacientes que padecen esta enfermedad.

3.5. CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO III

Los resultados del presente estudio sugieren que la potencia muscular anaeróbica de las extremidades inferiores podría verse influenciada, al menos en parte, por el genotipo CFTR en adultos con FQ.

Estas observaciones subrayan la importancia de las intervenciones de ejercicio tempranas, especialmente en aquellos con peor fenotipo clínico y una proteína CFTR disfuncional. Sería necesario determinar si, más allá de las estrategias de ejercicio, las intervenciones farmacológicas como los potenciadores y correctores de CFTR también tienen el potencial de mejorar la función de los músculos periféricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amaral, M. D. (2015). Novel personalized therapies for cystic fibrosis: Treating the basic defect in all patients. *Journal of Internal Medicine*, 277(2), 155-166. <https://doi.org/10.1111/joim.12314>

Andersen, D. H., & Hodges, R. G. (1946). Celiac syndrome; genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *American Journal of Diseases of Children* (1911), 72, 62-80. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1946.02020300069004>

Andersen, Dorothy H. (1938). Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: A clinical and pathologic study. *American Journal of Diseases of Children*, 56(2), 344-399. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1938.01980140114013>

Arikan, H., Yatar, İ., Calik-Kutukcu, E., Aribas, Z., Saglam, M., Vardar-Yagli, N., ... Kiper, N. (2015). A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Research in Developmental Disabilities*, 45-46, 147-156. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.07.020>

Asociación de Fibrosis Quística Región de Murcia. (2016). VI Jornadas Médicas Regionales. *Aire*, 32(2), epub.

Avesani, C. M., Carrero, J. J., Axelsson, J., Qureshi, A. R., Lindholm, B., & Stenvinkel, P. (2006). Inflammation and wasting in chronic kidney disease: Partners in crime. *Kidney International*, 70, S8-S13. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001969>

Barry, S. C., & Gallagher, C. G. (2003). Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 95(4), 1379-1384. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00506.2002>

Bisca, G. W., Fava, L. R., Morita, A. A., Machado, F. V. C., Pitta, F., & Hernandez, N. A. (2018). 4-Meter Gait Speed Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: INTERRATER RELIABILITY USING A STOPWATCH. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, 38(4), E10-E13. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000297>

Blackfan, K. D., & May, C. D. (1938). Inspissation of secretion, dilatation of the ducts and acini, atrophy and fibrosis of the pancreas in infants: A clinical note. *The Journal of Pediatrics*, 13(5), 627-634. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(38\)80155-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(38)80155-4)

Boas, S. R., Joswiak, M. L., Nixon, P. A., Fulton, J. A., & Orenstein, D. M. (1996). Factors limiting anaerobic performance in adolescent males with cystic fibrosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 28(3), 291-298. <https://doi.org/10.1097/00005768-199603000-00004>

Bobadilla, J. L., Macek, M., Fine, J. P., & Farrell, P. M. (2002). Cystic fibrosis: A worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Human Mutation*, 19(6), 575-606. <https://doi.org/10.1002/humu.10041>

Boyle, M. P., & De Boeck, K. (2013). A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTR defect. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 1(2), 158-163. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70057-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70057-7)

Bradley, J., O'Neill, B., Kent, L., Hulzebos, E. H. J., Arets, B., Hebestreit, H., ... Zeitoun, M. L. (2015). Physical activity assessment in cystic fibrosis: A position statement. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(6), e25-e32. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.05.011>

Britto, M. T., Garrett, J. M., Konrad, T. R., Majure, J. M., & Leigh, M. W. (2000). Comparison of physical activity in adolescents with cystic fibrosis versus age-matched controls. *Pediatric Pulmonology*, 30(2), 86-91. [https://doi.org/10.1002/1099-0496\(200008\)30:2<86::aid-ppul2>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1099-0496(200008)30:2<86::aid-ppul2>3.0.co;2-z)

Burgel, P.-R., Bellis, G., Olesen, H. V., Viviani, L., Zolin, A., Blasi, F., ... ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. (2015). Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *The European Respiratory Journal*, 46(1), 133-141. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196314>

Burnham, K. P., & Anderson, D. R. (2002). *Model Selection and Multimodel Inference: A Practical Information-Theoretic Approach* (2.^a ed.). New York: Springer-Verlag. Recuperado de <https://www.springer.com/gp/book/9780387953649>

Burtin, C., Van Remoortel, H., Vrijssen, B., Langer, D., Colpaert, K., Gosselink, R., ... Troosters, T. (2013). Impact of exacerbations of cystic fibrosis on muscle strength. *Respiratory Research*, 14(1), 46. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-46>

Castellani, C., & Massie, J. (2014). Newborn screening and carrier screening for cystic fibrosis: Alternative or complementary? *The European Respiratory Journal*, 43(1), 20-23. <https://doi.org/10.1183/09031936.00125613>

Cheung, J. C., Kim Chiaw, P., Pasyk, S., & Bear, C. E. (2008). Molecular basis for the ATPase activity of CFTR. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 476(1), 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.033>

Couce, M.-L. (2019). Cincuenta años de cribado neonatal de enfermedades congénitas en España. *Anales de Pediatría*, 90(4), 205-206. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.11.013>

Couillard, A., & Prefaut, C. (2005). From muscle disuse to myopathy in COPD: Potential contribution of oxidative stress. *The European Respiratory Journal*, 26(4), 703-719. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00139904>

Crossle, J., Elliot, R. B., & Smith, P. (1979). Dried-Blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *The Lancet*, 313(8114), 472-474. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90825-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90825-0)

Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz, D., Robinson, K. A., Rosenfeld, M., Davis, S. D., Sadosky, K. A., ... Accurso, F. J. (2009). Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*, 155(6 Suppl), S73-93. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.09.001>

Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report. (2020). Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation.

De Boeck, K., Zolin, A., Cuppens, H., Olesen, H. V., & Viviani, L. (2014). The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 13(4), 403-409. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.12.003>

DeMarco, M. L., Dietzen, D. J., & Brown, S. M. (2015). Sweating the small stuff: Adequacy and accuracy in sweat chloride determination. *Clinical Biochemistry*, 48(6), 443-447. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.12.011>

DePew, Z. S., Karpman, C., Novotny, P. J., & Benzo, R. P. (2013). Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. *Respiratory Care*, 58(12), 2113-2119. <https://doi.org/10.4187/respcare.02471>

Divangahi, M., Balghi, H., Danialou, G., Comtois, A. S., Demoule, A., Ernest, S., ... Petrof, B. J. (2009). Lack of CFTR in skeletal muscle predisposes to muscle wasting and diaphragm muscle pump failure in cystic fibrosis mice. *PLoS Genetics*, 5(7), e1000586. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000586>

Dufresne, V., Knoop, C., Van Muylem, A., Malfroot, A., Lamotte, M., Opdekamp, C., ... Estenne, M. (2009). Effect of systemic inflammation on inspiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(2), 153-158. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-232OC>

Elborn, J. S., Cordon, S. M., Western, P. J., Macdonald, I. A., & Shale, D. J. (1993). Tumour necrosis factor-alpha, resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 85(5), 563-568.

Elkin, S. L., Williams, L., Moore, M., Hodson, M. E., & Rutherford, O. M. (2000). Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clinical Science*, 99(4), 309-314.

Elkins, M. R., Robinson, M., Rose, B. R., Harbour, C., Moriarty, C. P., Marks, G. B., ... National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. (2006). A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 354(3), 229-240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043900>

Engelen, M. P. K. J., Com, G., & Deutz, N. E. P. (2014). Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(6), 515-520. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000100>

Fanconi, G., Uehlinger, E., & Knauer, C. (1936). Das coeliaksyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiektasien. *Wien Med Wschr*, 86, 753-756.

Farber, S., Shwachman, H., & Maddock, C. L. (1943). Pancreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 22(6), 827-838.

Farrell, P. M. (2008). The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 7(5), 450-453. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2008.03.007>

Farrell, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., Accurso, F. J., Castellani, C., Cutting, G. R., ... Cystic Fibrosis Foundation. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of Pediatrics*, 153(2), S4-S14. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.05.005>

Fuchs, H. J., Borowitz, D. S., Christiansen, D. H., Morris, E. M., Nash, M. L., Ramsey, B. W., ... Wohl, M. E. (1994). Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 331(10), 637-642. <https://doi.org/10.1056/NEJM199409083311003>

García-Río, F., Calle, M., Burgos, F., Casan, P., Del Campo, F., Galdiz, J. B., ... Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). (2013). Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Archivos De Bronconeumología*, 49(9), 388-401. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.04.001>

Gartner, S., & Cobos, N. (2009). Cribado neonatal para la fibrosis quística. *Anales de Pediatría*, 71(6), 481-482. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.10.004>

Gibson, L. E., & Cooke, R. E. (1959). A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*, 23(3), 545-549.

Gilliver, S. F., Degens, H., Rittweger, J., & Jones, D. A. (2011). Effects of sub-maximal activation on the determinants of power of chemically skinned rat soleus fibres. *Experimental Physiology*, 96(2), 171-178. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.054239>

Glenn, J. M., Gray, M., Vincenzo, J., Paulson, S., & Powers, M. (2017). An Evaluation of Functional Sit-to-Stand Power in Cohorts of Healthy Adults Aged 18-97 Years. *Journal of Aging and Physical Activity*, 25(2), 305-310. <https://doi.org/10.1123/japa.2016-0031>

Grimby, G. (1988). Physical activity and effects of muscle training in the elderly. *Annals of Clinical Research*, 20(1-2), 62-66.

Gruber, W., Orenstein, D. M., Braumann, K. M., Paul, K., & Hüls, G. (2011). Effects of an exercise program in children with cystic fibrosis: Are there differences between females and males? *The Journal of Pediatrics*, 158(1), 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.033>

Gruet, M. (2018). Fatigue in Chronic Respiratory Diseases: Theoretical Framework and Implications For Real-Life Performance and Rehabilitation. *Frontiers in Physiology*, 9, 1285. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01285>

Gruet, M., Troosters, T., & Verges, S. (2017). Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 16(5), 538-552. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.02.007>

Hebestreit, H., Arets, H. G. M., Aurora, P., Boas, S., Cerny, F., Hulzebos, E. H. J., ... European Cystic Fibrosis Exercise Working Group. (2015). Statement on Exercise Testing in Cystic Fibrosis. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 90(4), 332-351. <https://doi.org/10.1159/000439057>

Horsley, A. R., Davies, J. C., Gray, R. D., Macleod, K. A., Donovan, J., Aziz, Z. A., ... Alton, E. W. F. W. (2013). Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. *Thorax*, 68(6), 532-539. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202538>

Ionescu, A. A., Mickleborough, T. D., Bolton, C. E., Lindley, M. R., Nixon, L. S., Dunseath, G., ... Shale, D. J. (2006). The systemic inflammatory response to exercise in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 5(2), 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2005.11.006>

Karpman, C., DePew, Z. S., LeBrasseur, N. K., Novotny, P. J., & Benzo, R. P. (2014). Determinants of gait speed in COPD. *Chest*, 146(1), 104-110. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2017>

Kerem, B., Rommens, J. M., Buchanan, J. A., Markiewicz, D., Cox, T. K., Chakravarti, A., ... Tsui, L. C. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science (New York, N.Y.)*, 245(4922), 1073-1080. <https://doi.org/10.1126/science.2570460>

Kerem, E., Reisman, J., Corey, M., Canny, G. J., & Levison, H. (1992). Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 326(18), 1187-1191. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204303261804>

King, S. J., Nyulasi, I. B., Bailey, M., Kotsimbos, T., & Wilson, J. W. (2014). Loss of fat-free mass over four years in adult cystic fibrosis is associated with high serum interleukin-6 levels but not tumour necrosis factor-alpha. *Clinical Nutrition*, 33(1), 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.04.012>

Klijn, P. H., Terheggen-Lagro, S. W., Van Der Ent, C. K., Van Der Net, J., Kimpen, J. L., & Helders, P. J. (2003). Anaerobic exercise in pediatric cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 36(3), 223-229. <https://doi.org/10.1002/ppul.10337>

Kon, S. S. C., Patel, M. S., Canavan, J. L., Clark, A. L., Jones, S. E., Nolan, C. M., ... Man, W. D.-C. (2013). Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *The European Respiratory Journal*, 42(2), 333-340. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162712>

Konstan, M. W., Wagener, J. S., VanDevanter, D. R., Pasta, D. J., Yegin, A., Rasouliyan, L., & Morgan, W. J. (2012). Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 11(5), 405-411. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.03.009>

Lamboley, C. R., Wyckelsma, V. L., Dutka, T. L., McKenna, M. J., Murphy, R. M., & Lamb, G. D. (2015). Contractile properties and sarcoplasmic reticulum calcium content in type I and type II skeletal muscle fibres in active aged humans. *The Journal of Physiology*, 593(11), 2499-2514. <https://doi.org/10.1113/JP270179>

Lamhonwah, A.-M., Bear, C. E., Huan, L. J., Kim Chiaw, P., Ackerley, C. A., & Tein, I. (2010). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. *Annals of Neurology*, 67(6), 802-808. <https://doi.org/10.1002/ana.21982>

Lands, L. C., Heigenhauser, G. J., & Jones, N. L. (1992). Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 83(4), 391-397. <https://doi.org/10.1042/cs0830391>

Lee, T. W. R., Brownlee, K. G., Conway, S. P., Denton, M., & Littlewood, J. M. (2003). Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 2(1), 29-34. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(02)00141-8)

Li, C., Ramjeesingh, M., Wang, W., Garami, E., Hewryk, M., Lee, D., ... Bear, C. E. (1996). ATPase activity of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *The Journal of Biological Chemistry*, 271(45), 28463-28468. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.45.28463>

Liou, T. G., Adler, F. R., Fitzsimmons, S. C., Cahill, B. C., Hibbs, J. R., & Marshall, B. C. (2001). Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American Journal of Epidemiology*, 153(4), 345-352. <https://doi.org/10.1093/aje/153.4.345>

Marcotte, J. E., Grisdale, R. K., Levison, H., Coates, A. L., & Canny, G. J. (1986). Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 2(5), 274-281. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950020505>

Martínez-García, M. D. M., Rodríguez-Juan, J. J., & Ruiz-Cárdenas, J. D. (2020). Influence of sex gap on muscle strength and functional mobility in patients with cystic fibrosis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 45(4), 387-392. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0484>

Mauer, A. M., & West, C. D. (1956). A simple method for collection and analysis of sweat for chloride. *A.M.A. Journal of Diseases of Children*, 92(2), 160-163. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060030154009>

McKone, E. F., Goss, C. H., & Aitken, M. L. (2006). CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. *Chest*, 130(5), 1441-1447. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1441>

Mehta, G., Macek, M., Mehta, A., & European Registry Working Group. (2010). Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 9 Suppl 2, S5-S21. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.08.002>

Miller, M. R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., ... Wanger, J. (2005). Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*, 26(2), 319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

Mira Escolano, M., Cano Candela, F., Maceda Roldán, L., Sánchez Escámer, A., Seiquer de la Peña, C., Serrano Pinto, A., ... Palomar Rodríguez, J. (2018). *Prevalencia de enfermedades raras en la Región de Murcia 2015*. Murcia: Consejería de Salud.

Mira Escolano, M., Cano Candela, F., Maceda Roldán, L., Sánchez Escámer, A., Seiquer de la Peña, C., Serrano Pinto, A., ... Palomar Rodríguez, J. (2019). *Fibrosis quística. Informe sobre Enfermedades Raras, IER 1901*. Murcia: Consejería de Salud.

Mondejar-Lopez, P., Pastor-Vivero, M. D., Sanchez-Solis, M., & Escribano, A. (2017). Cystic fibrosis treatment: Targeting the basic defect. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 5(2), 181-192. <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1280390>

Munck, A., Dhondt, J.-L., Sahler, C., & Roussey, M. (2008). Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *The Journal of Pediatrics*, 153(2), 228-233, 233.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.02.028>

Nixon, P. A., Orenstein, D. M., & Kelsey, S. F. (2001). Habitual physical activity in children and adolescents with cystic fibrosis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(1), 30-35. <https://doi.org/10.1097/00005768-200101000-00006>

Nixon, P. A., Orenstein, D. M., Kelsey, S. F., & Doershuk, C. F. (1992). The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 327(25), 1785-1788. <https://doi.org/10.1056/NEJM199212173272504>

Olesen, H. V., Pressler, T., Hjelte, L., Mared, L., Lindblad, A., Knudsen, P. K., ... Scandinavian Cystic Fibrosis Study Consortium. (2010). Gender differences in the Scandinavian cystic fibrosis population. *Pediatric Pulmonology*, 45(10), 959-965. <https://doi.org/10.1002/ppul.21265>

Orenstein, D. M., & Nixon, P. A. (1991). Exercise performance and breathing patterns in cystic fibrosis: Male-female differences and influence of resting pulmonary function. *Pediatric Pulmonology*, 10(2), 101-105.

Pérez, M., Groeneveld, I. F., Santana-Sosa, E., Fiuza-Luces, C., Gonzalez-Saiz, L., Villa-Asensi, J. R., ... Lucia, A. (2014). Aerobic fitness is associated with lower risk of hospitalization in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 49(7), 641-649. <https://doi.org/10.1002/ppul.22878>

Pianosi, P., Leblanc, J., & Almudevar, A. (2005). Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax*, 60(1), 50-54. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.008102>

Pinet, C., Scillia, P., Cassart, M., Lamotte, M., Knoop, C., Mélot, C., & Estenne, M. (2004). Preferential reduction of quadriceps over respiratory muscle strength and bulk after lung transplantation for cystic fibrosis. *Thorax*, 59(9), 783-789. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.021766>

Pinet, Christophe, Cassart, M., Scillia, P., Lamotte, M., Knoop, C., Casimir, G., ... Estenne, M. (2003). Function and Bulk of Respiratory and Limb Muscles in Patients with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(8), 989-994. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-398OC>

Place, N., Bruton, J. D., & Westerblad, H. (2009). Mechanisms of fatigue induced by isometric contractions in exercising humans and in mouse isolated single muscle fibres. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 36(3), 334-339. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.05021.x>

Quinton, P. M. (1983). Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature*, 301(5899), 421-422. <https://doi.org/10.1038/301421a0>

Radtke, T., Hebestreit, H., Gallati, S., Schneiderman, J. E., Braun, J., Stevens, D., ... CFTR-Exercise study group. (2018). CFTR Genotype and Maximal Exercise Capacity in Cystic Fibrosis: A Cross-sectional Study. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(2), 209-216. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201707-570OC>

Radtke, T., Hebestreit, H., Puhan, M. A., & Kriemler, S. (2017). The 1-min sit-to-stand test in cystic fibrosis—Insights into cardiorespiratory responses. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 16(6), 744-751. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.012>

Ramalle-Gomara, E., Perucha, M., González, M.-A., Quiñones, C., Andrés, J., & Posada, M. (2008). Cystic fibrosis mortality trends in Spain among infants and young children: 1981-2004. *European Journal of Epidemiology*, 23(8), 523-529. <https://doi.org/10.1007/s10654-008-9263-1>

Ramsey, B. W., Pepe, M. S., Quan, J. M., Otto, K. L., Montgomery, A. B., Williams-Warren, J., ... Smith, A. L. (1999). Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 340(1), 23-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400104>

Reid, K. F., Pasha, E., Doros, G., Clark, D. J., Patten, C., Phillips, E. M., ... Fielding, R. A. (2014). Longitudinal decline of lower extremity muscle power in healthy and mobility-limited older adults: Influence of muscle mass, strength, composition, neuromuscular activation and single fiber contractile properties. *European Journal of Applied Physiology*, 114(1), 29-39. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2728-2>

Rietschel, E., van Koningsbruggen, S., Fricke, O., Semler, O., & Schoenau, E. (2008). Whole body vibration: A new therapeutic approach to improve muscle function in cystic fibrosis? *International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Readaptation*, 31(3), 253-256. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e3282fb783d>

Rowe, S. M., Miller, S., & Sorscher, E. J. (2005). Cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*, 352(19), 1992-2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMra043184>

Rowntree, R. K., & Harris, A. (2003). The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Annals of Human Genetics*, 67(Pt 5), 471-485. <https://doi.org/10.1046/j.1469-1809.2003.00028.x>

Ruiz-Cárdenas, J. D., Rodríguez-Juan, J. J., Smart, R. R., Jakobi, J. M., & Jones, G. R. (2018). Validity and reliability of an iPhone App to assess time, velocity and leg power during a sit-to-stand functional performance test. *Gait & Posture*, 59, 261-266. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.10.029>

Sahlberg, M. E., Svantesson, U., Thomas, E. M. L. M., & Strandvik, B. (2005). Muscular Strength and Function in Patients With Cystic Fibrosis. *CHEST*, 127(5), 1587-1592. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1587>

Sahlberg, M., Svantesson, U., Magnusson Thomas, E., Andersson, B. A., Saltin, B., & Strandvik, B. (2008). Muscular strength after different types of training in physically active patients with cystic fibrosis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 18(6), 756-764. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2007.00691.x>

Saiman, L., Marshall, B. C., Mayer-Hamblett, N., Burns, J. L., Quittner, A. L., Cibene, D. A., ... Macrolide Study Group. (2003). Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: A randomized controlled trial. *JAMA*, 290(13), 1749-1756. <https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1749>

Salvatore, F., Scudiero, O., & Castaldo, G. (2002). Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: The role of modifier genes. *American Journal of Medical Genetics*, 111(1), 88-95. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10461>

Savi, D., Quattrucci, S., Di Paolo, M., Leggieri, E., D'Alù, V., De Biase, R., ... Simmonds, N. (2015). WS14.6 Gender differences and exercise performance in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14, S28. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(15\)30089-8](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(15)30089-8)

Schakman, O., Kalista, S., Barbé, C., Loumaye, A., & Thissen, J. P. (2013). Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(10), 2163-2172. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.036>

Schluchter, M. D., Konstan, M. W., Drumm, M. L., Yankaskas, J. R., & Knowles, M. R. (2006). Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174(7), 780-786. <https://doi.org/10.1164/rccm.200512-1919OC>

Schneiderman-Walker, J., Wilkes, D. L., Strug, L., Lands, L. C., Pollock, S. L., Selvadurai, H. C., ... Corey, M. (2005). Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with cystic fibrosis. *The Journal of Pediatrics*, 147(3), 321-326. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.03.043>

Selvadurai, H. C., Blimkie, C. J., Cooper, P. J., Mellis, C. M., & Van Asperen, P. P. (2004). Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood*, 89(10), 928-933. <https://doi.org/10.1136/ad.2003.034249>

Selvadurai, Hiran C., Allen, J., Sachinwalla, T., Macauley, J., Blimkie, C. J., & Van Asperen, P. P. (2003). Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(12), 1476-1480. <https://doi.org/10.1164/rccm.200303-363OC>

Selvadurai, Hiran C., McKay, K. O., Blimkie, C. J., Cooper, P. J., Mellis, C. M., & Van Asperen, P. P. (2002). The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 762-765. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2104036>

Shah, A. R., Gozal, D., & Keens, T. G. (1998). Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(4 Pt 1), 1145-1150. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.9705023>

Sheppard, E., Chang, K., Cotton, J., Gashgarian, S., Slack, D., Wu, K., ... Mathur, S. (2019). Functional Tests of Leg Muscle Strength and Power in Adults With Cystic Fibrosis. *Respiratory Care*, 64(1), 40-47. <https://doi.org/10.4187/respcare.06224>

Simmonds, N. J., Macneill, S. J., Cullinan, P., & Hodson, M. E. (2010). Cystic fibrosis and survival to 40 years: A case-control study. *The European Respiratory Journal*, 36(6), 1277-1283. <https://doi.org/10.1183/09031936.00001710>

Sims, E. J., McCormick, J., Mehta, G., Mehta, A., & Steering Committee of the UK Cystic Fibrosis Database. (2005). Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *The Journal of Pediatrics*, 147(3 Suppl), S42-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.08.002>

Stallings, V. A., Tomezsko, J. L., Schall, J. I., Mascarenhas, M. R., Stettler, N., Scanlin, T. F., & Zemel, B. S. (2005). Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 24(5), 737-745. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.02.005>

Stevens, D., Stephenson, A., Faughnan, M. E., Leek, E., & Tullis, E. (2013). Prognostic relevance of dynamic hyperinflation during cardiopulmonary exercise testing in adult patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 12(6), 655-661. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.04.010>

Sweezey, N. B., & Ratjen, F. (2014). The cystic fibrosis gender gap: Potential roles of estrogen. *Pediatric Pulmonology*, 49(4), 309-317. <https://doi.org/10.1002/ppul.22967>

Tesse, R., Polizzi, A., Santostasi, T., Diana, A., Manca, A., Logrillo, V. P., & Cavallo, L. (2011). Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis patients bearing a novel complex allele. *European Respiratory Journal*, 38(Suppl 55). Recuperado de https://erj.ersjournals.com/content/38/Suppl_55/p4297

The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2). (s. f.). Recuperado 7 de diciembre de 2020, de <http://cftr2.org>

Tsui, L. C., Buchwald, M., Barker, D., Braman, J. C., Knowlton, R., Schumm, J. W., ... Plavsic, N. (1985). Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science (New York, N.Y.)*, 230(4729), 1054-1057. <https://doi.org/10.1126/science.2997931>

Uchmanowicz, I., Jankowska-Polańska, B., Rosińczuk, J., & Wleklik, M. (2015). Health-related quality of life of patients suffering from cystic fibrosis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 24(1), 147-152. <https://doi.org/10.17219/acem/38147>

Valdivieso, A. G., & Santa-Coloma, T. A. (2013). CFTR activity and mitochondrial function. *Redox Biology*, 1, 190-202. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2012.11.007>

van de Weert-van Leeuwen, P. B., Hulzebos, H. J., Werkman, M. S., Michel, S., Vijftigschild, L. A. W., van Meegen, M. A., ... Arets, H. G. M. (2014). Chronic inflammation and infection associate with a lower exercise training response in cystic fibrosis adolescents. *Respiratory Medicine*, 108(3), 445-452. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.012>

Veit, G., Avramescu, R. G., Chiang, A. N., Houck, S. A., Cai, Z., Peters, K. W., ... Lukacs, G. L. (2016). From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: Expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Molecular Biology of the Cell*, 27(3), 424-433. <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-04-0935>

Wells, G. D., Wilkes, D. L., Schneiderman, J. E., Rayner, T., Elmi, M., Selvadurai, H., ... Coates, A. L. (2011). Skeletal muscle metabolism in cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Research*, 69(1), 40-45. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181fff35f>

Wieboldt, J., Atallah, L., Kelly, J. L., Shrikrishna, D., Gyi, K. M., Lo, B., ... Hopkinson, N. S. (2012). Effect of acute exacerbations on skeletal muscle strength and physical activity in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 11(3), 209-215. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.12.001>

ANEXOS

4.1. ANEXO I. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN ESTUDIO I Y II

1. EN QUÉ CONSISTE Y PARA QUÉ SIRVE:

El estudio consiste en realizar una valoración funcional en pacientes con fibrosis quística y sujetos sanos. El objetivo es comparar los resultados obtenidos durante el test de levantarse de una silla en ambas poblaciones. Además, se pretende relacionar la valoración funcional del gesto levantarse de una silla con los parámetros respiratorios medidos a través de una espirometría.

2. COMO SE REALIZA:

La valoración funcional se realiza mediante los siguientes test:

- (i) El gesto de levantarse de una silla: Consiste en levantarse de una silla lo más rápido posible con los brazos cruzados sobre el pecho.
- (ii) El test de marcha de 4 metros: Consiste en caminar a ritmo normal, como si fuese caminando por la calle a comprar el pan, en una distancia de 4 metros.
- (iii) Prueba de presión manual: Consiste en presionar lo más fuerte posible un dinamómetro de mano. La prueba se realizará dos veces con cada mano, izquierda y derecha.
- (iv) Espirometría.

3. QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Ninguno conocido.

4. EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Podrá contribuir al avance científico sobre la enfermedad fibrosis quística.

5. QUÉ RIESGOS TIENE:

Ningún riesgo conocido.

6. SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

No participará en el estudio si usted tiene o sufre alguno de los siguientes estados de salud:

Enfermedades cardiovasculares graves, marcapasos y desfibriladores implantado, trasplante pulmonar, heridas frescas o una cirugía reciente, hernia aguda, discopatía, espondilólisis, neuropatía diabética severa, epilepsia, cáncer o tumores, problemas neurológicos conocidos, implantes de articulaciones.

7. OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional)

Ninguna.

8. OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO

Usted será grabado en vídeo durante el test de levantarse de una silla. Las imágenes de vídeo no grabarán su rostro en la medida de lo posible. Además, estas imágenes no serán utilizadas para otro fin distinto al de la presente investigación. Los investigadores se comprometen a eliminar todos los registros de vídeo después de su análisis.

4.2. ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO I Y II

Yo,, con DNI:

DECLARO:

Haber sido informado/a del estudio y procedimientos de la investigación del Proyecto titulado: Análisis comparativo de las Variables Derivadas del Test Sit-to-Stand entre Pacientes con Fibrosis Quística y Sujetos Sanos: Protocolo de estudio transversal.

Los investigadores que van a acceder a mis datos personales y a los resultados de las pruebas son: Juan Diego Ruiz Cárdenas, Juan José Rodríguez Juan, María del Mar Martínez García.

Asimismo, he podido hacer preguntas del estudio, comprendiendo que me presto de forma voluntaria al mismo, y que en cualquier momento puedo abandonarlo sin que me suponga perjuicio de ningún tipo.

CONSIENTO:

1.-) Ser grabado en vídeo durante el test de levantarse de una silla. Estas imágenes sólo podrán ser utilizadas para esta investigación y serán eliminadas después de su análisis.

2.-) Someterme a las siguientes pruebas exploratorias (en su caso): El gesto de levantarse de una silla, El test de marcha de 4 metros, Prueba de presión manual, Espirometría.

3.-) El uso de los datos obtenidos según lo indicado en el párrafo siguiente:

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que la información que ha facilitado y la obtenida como consecuencia de las exploraciones a las que se va a someter pasará a formar parte del fichero automatizado INVESALUD, cuyo titular es la FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN ANTONIO, con la finalidad de INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN LAS ÁREAS DE CONOCIMIENTO CIENCIAS EXPERIMENTALES Y CIENCIAS DE LA SALUD. Tiene derecho a acceder a esta información y cancelarla o rectificarla, dirigiéndose al domicilio de la entidad, en Avda. de los Jerónimos de Guadalupe 30107 (Murcia). Esta entidad le garantiza la adopción de las medidas oportunas para asegurar el tratamiento confidencial de dichos datos.

En Guadalupe (Murcia) a de de 2018

El investigador,

Fdo:.....

Fdo: Juan Diego Ruiz Cárdenas

4.3. ANEXO III. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA ESTUDIO I Y II

| | | |
|-------------------|---|--|
| Título: | Análisis comparativo de las Variables Derivadas del Test Sit-to-Stand entre Pacientes con Fibrosis Quística y Sujetos Sanos: Protocolo de estudio transversal | |
| Investigadores | Nombre | E-Mail |
| Principal: | Juan Diego Ruiz Cárdenas | jdruiz@ucam.edu |
| | Juan José Rodríguez Juan | jjrodriguez@ucam.edu |
| | María del Mar Martínez García | mdmmartinez@ucam.edu |

| |
|--|
| Organismo al que se presenta el Proyecto de Investigación: |
| Convocatoria: |
| Fecha límite para entregar el Proyecto: |
| Resumen (Máximo 1000 caracteres): |
| <p>Introducción: Tras el descubrimiento de la proteína CFTR en la musculatura esquelética humana, las investigaciones en pacientes con fibrosis quísticas (FQ) se han centrado en analizar la funcionalidad muscular en estos pacientes. Uno de los test más utilizados es el test Sit-to-Stand (STS) que consiste simplemente en levantarse de una silla. Aunque el principal resultado del test STS es el tiempo desarrollado, la velocidad y la potencia generada durante la tarea son consideradas variables muy importantes para detectar el declive funcional. Ningún estudio previo ha analizado las diferencias en tiempo, velocidad y potencia muscular durante el test STS en pacientes con FQ y sus respectivos controles sanos.</p> <p>Objetivos: Comparar los valores de tiempo, velocidad y potencia muscular durante el test STS en pacientes con FQ y sus respectivos controles sanos y analizar si estas diferencias pueden estar asociadas a la función pulmonar de estos pacientes.</p> <p>Método: Estudio observacional transversal de carácter analítico sobre una muestra de 32 participantes entre 18 a 65 años. Se procederá a la medición del test STS a través de grabación de video con dispositivo smartphone a cámara lenta el cual reportará valores de tiempo, velocidad y potencia. Adicionalmente, se llevará a cabo un estudio de relación entre las variables obtenidas durante el test y los parámetros pulmonares de los pacientes con FQ.</p> |
| Principales asuntos éticos a revisar, según el Investigador Principal (Máx 500 Car.) |
| <p>Se realizará una investigación observacional en humanos. Se recogerán datos personales.</p> |
| IMPORTANTE: Adjuntar la memoria del Proyecto de Investigación (incluidos los contratos de investigación regulados por el art. 83 de la LOU) |

El proyecto incluye: (Marcar lo que corresponda)

| | |
|--|---|
| A. Experimentación clínica con seres humanos | |
| B. Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales | |
| C. Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos. | |
| D. Investigación observacional, psicológica o comportamental en humanos. | X |
| E. Uso de datos personales, información genética... | X |
| F. Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o para las plantas. | |
| G. Experimentación con animales vivos. | |
| H. Experimentación con órgano aislado o muestras extraídas tras sacrificio de animales. | |
| I. Experimentación con muestras animales obtenidas de otras fuentes (mataderos, compra a otras empresas o investigadores). | |
| J. Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs) | |

| |
|---|
| Otros Comentarios para el Comité |
| No hay comentarios. |

1. Datos de contacto del Investigador Principal

| | |
|-------------------------------------|--|
| Departamento: | Ciencias de la Salud |
| Dirección: | Av. de los Jerónimos, 135, 30107 Guadalupe, Murcia |
| Teléfono: | 968 27 88 06 |
| Fax: | 968 27 88 20 |
| Teléfono móvil: | 630 790 683 |
| Persona a contactar en su ausencia: | Juan José Rodríguez Juan - 650 289 300 |

Firma y fecha,

Documentación que se ha de adjuntar:

- **En los supuestos A, B y C**, se debe adjuntar el informe del Comité Ético de Investigación del centro en el que se llevará a cabo la experimentación o que suministrará las muestras.

- **En el supuesto B, C e I**, si no se tratara de un Centro con CEI acreditado se deberá adjuntar la autorización de uso de las muestras, señalando la extensión de esta autorización (usos restringidos al proyecto, o para otros usos relacionados). En cualquier caso hay que señalar si las muestras son abiertas, están codificadas o son anónimas.

- **En el supuesto D y E** si la investigación es prospectiva, se deberá aportar el documento de consentimiento informado utilizado donde conste la información detallada que recibirá el participante en el estudio. Si es retrospectiva se deberá hacer un compromiso de confidencialidad sobre los posibles datos identificativos de los participantes.

- **En el supuesto G y H (experimentación animal)** se deberá adjuntar el Informe para la Unidad Veterinaria de la URJC con los siguientes contenidos:

- Objetivos del procedimiento.
- Diseño y metodología.
- Análisis previstos de los resultados.
- Metodologías alternativas.
- Idoneidad de las especies seleccionadas.
- Reutilización de animales.
- Reducción de sufrimiento innecesario. Analgesia y anestesia.
- Finalización del procedimiento de experimentación.
- Personal investigador.
- Personal experimentador.
- Instalaciones.

- **En los supuestos F y J**, se debe adjuntar el informe del Comité de Bioseguridad o del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Centro en el que se llevará a cabo la experimentación. En ambos casos se deberán enumerar los agentes biológicos utilizados y describir las medidas de contención del laboratorio donde se van a realizar los trabajos.



COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

DATOS DEL PROYECTO

| | | |
|-------------------------------|---|-----------------|
| Título: | “Análisis comparativo de las variables derivadas del test Sit-to-Stand entre pacientes con fibrosis quística y sujetos sanos: Protocolo de estudio transversal” | |
| Investigador Principal | Nombre | Correo-e |
| D. | Juan Diego Ruiz Cárdenas | jdruiz@ucam.edu |

INFORME DEL COMITÉ

| | | | |
|--------------|------------|---------------|----------|
| Fecha | 27/04/2018 | Código | CE041805 |
|--------------|------------|---------------|----------|

Tipo de Experimentación

| | |
|--|---|
| Investigación experimental clínica con seres humanos | |
| Utilización de tejidos humanos procedentes de pacientes, tejidos embrionarios o fetales | |
| Utilización de tejidos humanos, tejidos embrionarios o fetales procedentes de bancos de muestras o tejidos | |
| Investigación observacional con seres humanos, psicológica o comportamental en humanos | X |
| Uso de datos personales, información genética, etc. | X |
| Experimentación animal | |
| Utilización de agentes biológicos de riesgo para la salud humana, animal o las plantas | |
| Uso de organismos modificados genéticamente (OMGs) | |

Comentarios Respecto al Tipo de Experimentación

Nada Obsta

Comentarios Respecto a la Metodología de Experimentación

Nada Obsta





COMITÉ DE ÉTICA DE LA UCAM

Sugerencias al Investigador

A la vista de la solicitud de informe adjunto por el Investigador y de las recomendaciones anteriormente expuestas el dictamen del Comité es:

| | |
|--|----------|
| Emitir Informe Favorable | X |
| Emitir Informe Desfavorable | |
| Emitir Informe Favorable condicionado a Subsanción | |

MOTIVACIÓN

Incrementará conocimientos en su área

Vº Bº El Presidente,

Fdo.: José Alberto Cánovas Sánchez



El Secretario,

Fdo.: José Alarcón Teruel

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA



**EFFECTIVENESS OF SMARTPHONE DEVICES IN PROMOTING PHYSICAL
ACTIVITY AND EXERCISE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW**

COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Vol. 14 (5) 543-551

October 2017

Effectiveness of Smartphone Devices in Promoting Physical Activity and Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review

María del M. Martínez-García ^{a,b}, Juan D. Ruiz-Cárdenas ^c, and Roberto A. Rabinovich ^d

^aCystic Fibrosis Association of Murcia, Murcia, Spain; ^bCardiovascular and Respiratory Physiotherapy Research Group (GIFISCAR), Faculty of Health Sciences, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^cGI. ECOFISTEM, Faculty of Health Sciences, Catholic University of Murcia, Murcia, Spain; ^dELEGI Colt Laboratory, Centre for Inflammation Research, The Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, Scotland, UK

ABSTRACT

The objectives of this systematic review were to analyse existing evidence on the efficacy of smartphone devices in promoting physical activity (PA) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and to identify the validity and precision of their measurements. A systematic review was undertaken across nine electronic databases: WOS Core Collection, PubMed, CINAHL, AMED, Academic Search Complete, Cochrane Central Register of Controlled Trials, SciELO, LILACS and ScienceDirect. Randomized and non-randomized controlled clinical trials were identified. To attain additional eligible articles, the reference lists of the selected studies were also checked. Eligibility criteria and risk of bias were assessed by two independent authors. A total of eight articles met eligibility criteria. The studies were focused on promoting PA ($n = 5$) and the precision of device measurements ($n = 3$). The effectiveness of smartphones in increasing PA level (steps/day) at short and long term is very limited. Mobile-based exercise programs reported improvements in exercise capacity (i.e. incremental Shuttle-Walk-Test) at short and long term (18.3% and 21%, respectively). The precision of device measurements was good-to-excellent ($r = 0.69–0.99$); however, these data should be taken with caution due to methodological limitations of studies. The effectiveness of smartphone devices in promoting PA levels in patients with COPD is yet too soon to be shown. Further high-quality studies are needed to evaluate the effectiveness of smartphone devices in promoting PA levels. *Registration number:* CRD42016050048.

Q1

Q2

Q3

Q4

ARTICLE HISTORY

KEYWORDS

Cell phones; exercise therapy; lung diseases; physical fitness

Introduction

The promotion of physical activity (PA) is one of the fundamental pillars in the management of patients with chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Reduced levels of PA in patients with COPD have been associated with a higher rate of disease progression, increased rates of hospital admissions and mortality (1, 2). Interventions facilitating follow-up assessment and self-monitoring of PA levels using pedometers have been recommended to promote behavioural changes to avoid PA decline (3). A systematic review of randomized controlled trials on PA self-monitoring using pedometers reported an increase in steps per day of 27% over baseline and an average of 2,500 steps more than the control group, highlighting these devices as a useful tool to improve PA levels in patients with COPD (4).

Advances in hand-held technology offers potential to integrate these devices into smartphone applications (App), allowing health care personnel and researchers to objectively monitor activity levels in real-time (e.g. intensity, frequency and duration) and to promote an active life style. With this objective control, the evolution of the patient's treatment can be easily monitored and modified individually, thus avoiding demotivation which can lead to the abandonment of the practice of

PA and, therefore, to treatment failure. In this new approach, several systematic reviews (5, 6) have reported improvements in PA levels through the use of smartphone devices among different populations. However, no previous study has completed an exhaustive review of the role of these devices in promoting PA levels in patients with COPD.

The objectives of this systematic review were (i) to analyse existing evidence on the efficacy of smartphone devices in promoting PA in patients with COPD and (ii) to identify the validity and precision of their measurements.

Material and method

Design

This systematic review was designed according to the *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (7) guidelines and was registered in the international database of systematic reviews PROSPERO: CRD42016050048.

In order to ensure that no similar systematic review had been carried out previously, the Cochrane Library and the International Registry of Systematic Reviews Database (PROSPERO) were consulted.

2  M. D. M. MARTÍNEZ-GARCÍA ET AL.

Search strategy and information sources

45 A bibliographic search was performed in the WOS Core Col-
lection, PubMed, CINAHL, AMED, Academic Search Complete,
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),
SciELO, LILACS and ScienceDirect computerized databases.
The last search was performed on May 14, 2017.

50 The terms included in the search strategy were: *mobile
phone, smartphone, cell phone, physical activity, fitness, exercise,
training, intervention, pulmonary disease, validity, precision, reli-
ability*. Finally, the reference lists of the included studies were
manually searched. In order to obtain additional articles, the
55 reference lists of the included studies were reviewed. For more
details on the search strategies used, please refer to protocol (8).

Eligibility criteria

The revised articles had to be published in international peer
review journals or as full-text entries in international scientific
60 conferences. These studies had to focus on the promotion or
validity of smartphone devices to record PA levels in patients
with COPD. Those studies that showed results as a whole with-
out any discernment between patients with COPD and those
with other diseases were excluded. Two reviewers independently
65 selected the articles after reading the full text. Disagreements
were resolved by consensus between the two reviewers.

Data extraction

The PICOS (7) strategy was used for the extraction of data.
This strategy takes into account the participants' characteristics,
70 the type of intervention, the characteristics of the comparison
group, the results reported and the study's design. In addition,
data on the origin of the study (authors, year, population and
objectives) were also extracted.

75 From the articles that tested the precision of the device, the
data on smartphone placement, sampling frequency, software
and data precision were extracted.

Risk of bias assessment

The risk of bias assessment included an adequate sequence
generation, concealment of allocation sequence, blindness of
80 evaluators, use of intention-to-treat analysis, and description
of losses and exclusions. Studies without clear descriptions of
an adequate sequence generation or how the allocation list was
concealed were considered not to have fulfilled these criteria.
The evaluation was performed independently by two reviewers
85 and disagreements were resolved by consensus between the two.

Results

Identification and selection process

A total of 89 articles were identified in the computerized
databases. Additionally, 1 potentially eligible article was
90 retrieved after analysing the reference lists of those identi-
fied through the search strategy (Figure 1). After eliminating
duplicates, 51 full-text articles were examined to assess their

eligibility. Out of these, 39 articles did not meet the established
inclusion criteria, while 4 articles were excluded because the
sample was composed by patients with COPD and patients with
95 type II diabetes and the results were not provided separately.
Finally, 8 articles were included in the qualitative synthesis of
this systematic review.

Characteristics of the studies and risk of bias

The selected articles focused on two different categories: those
100 who aimed to increase PA levels developing an active lifestyle
program through a smartphone device ($n = 5$) (9–13) and those
who observed the precision of the smartphone devices com-
pared to validated tri-axial accelerometers ($n = 3$) (14–16).

105 The design of the studies was non-randomized controlled
clinical trials ($n = 3$) (14–16) and randomized controlled clinical
trials ($n = 5$) (9–13) whose publication period ranged between
2008 (12) and October 2016 (11).

All studies had a high risk of bias in at least one field; 62.5%
of articles presented adequate sequence generation (5 of 8)
110 (9–13), no article reported on concealment of allocation
sequence and only one reported on blinded evaluators (11),
62.5% used intention-to-treat principle (5 of 8) (9, 10, 12, 13,
16) and 100% of the articles described losses to follow-up and
115 exclusions (8 of 8) (9–16).

Characteristics of the participants

The sample size of the studies included in the present review
was 374 participants aged between 18 and 89 years (9–16). All
participants were patients diagnosed with COPD (GOLD I, II
120 and III classification) (9–16).

Devices used by studies

Four of the eight studies used the tri-axial accelerometers inte-
grated into the smartphone devices to measure PA levels (11,
14–16) and two other studies used external tri-axial accelerom-
eters through which these parameters were recorded and sent
125 to the smartphone device through Bluetooth[®] connection (9,
10). Finally, two studies used the mobile device to control the
parameters of a walking training program through a music
player software integrated into the smartphone. The software
collected the time used at a previously fixed intensity without
130 the need to use an accelerometer (12, 13) (Table 1).

Active lifestyle programs

Only five studies among the eight included in this review
performed an active lifestyle program (9–13). The frequency
of the programs was 4–7 days a week (9–13) with a duration
135 between 4 weeks (9, 10) and 12 months (11, 12). Three stud-
ies provided real-time feedback of the PA level (number of
steps) through the smartphone device (9–11). Patients were
encouraged to achieve their personalized physical activity goal
viewing the smartphone screen and receiving motivational text
140 messages (9–11). The personalized physical activity goal was
adjusted to +20% of baseline measure (11) or fixed to 50%
of the physical activity level based on 56 healthy individuals

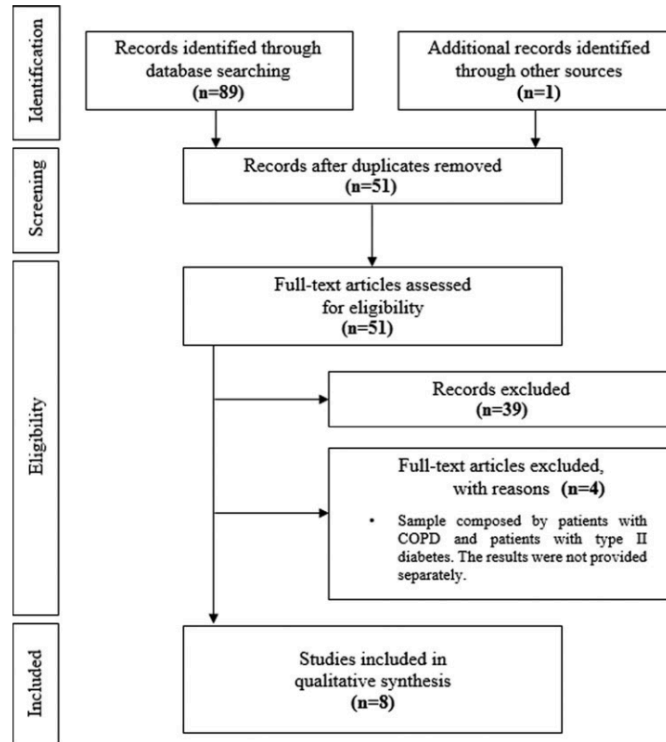


Figure 1. Flow chart of the selection process of the studies.

(9, 10). Moreover, two studies (12, 13) designed an exercise program using a music player integrated into the smartphone. The subjects were instructed to walk to the rhythm of the music played by the mobile device which was previously set to an equivalent intensity of 80% of the estimated $\dot{V}O_2\text{max}$ through the incremental Shuttle Walk Test (ISWT). The intensity was reevaluated every 4 weeks during the first 3 months (12, 13). When patients pressed the smartphone's music player, the device software recorded the session time. The duration of the training sessions lasted until they could not keep up. Then the subject stopped the playback. The subjects in the control group, consisting of patients with similar characteristics, were verbally asked to perform daily walking at home (Table 2).

Table 1. Devices used by the studies to control physical activity and exercise.

| Author (year) | Smartphone | External device |
|--------------------------------|---|--|
| Liu et al. (2008) (12) | Sony Ericsson K600i (Sony, Tokyo, Japan) | No |
| Tabak et al. (2014) (9) | HTC P3600/3700 (HTC, New Taipei, Taiwan) | Sensor MTX-W (Xens Technology, Enschede, Holland) |
| Tabak et al. (2014) (10) | HTC P3600/3700 (HTC, New Taipei, Taiwan) | Sensor MTX-W (Xens Technology, Enschede, Holland) |
| Wang et al. (2014) (13) | n/m | No |
| Juen et al. (2014) (16) | Motorola Droid Mini (Motorola, Illinois, USA) Samsung Galaxy Ace (Samsung, Seoul, South Korea) LG Optimus Zone (LG, Seoul, South Korea) | No |
| Juen et al. (2015) (15) | Samsung S5 (Samsung, Seoul, South Korea) Samsung Galaxy Ace (Samsung, Seoul, South Korea) Motorola Droid Mini (Motorola, Illinois, USA) Samsung Galaxy Ace (Samsung, Seoul, South Korea) LG Optimus Zone (LG, Seoul, South Korea) | No |
| Vorrink et al. (2016) (11, 14) | HTC Desire A8181 (HTC, New Taipei, Taiwan) | No |

n/m not mentioned

Table 2. Physical activity programs controlled through a smartphone device.

| Author (year) | Sample | Task | Training program | | | Results |
|----------------------------|---|---|---|--------------|-------------------------|---|
| | | | Intensity | Frequency | Duration | |
| Tabak et al. (2014) (9) | EG: n18 EG: n14 62.2 (9.7) years (8M) COPD FEV ₁ p: 48.7% (16.7) | Objective line (feedback) and motivational messages | Objective line: 50% of PA level based on healthy subjects | ≥4 days/week | 4 weeks (3 feedback) | EG: Steps/day increased by 5–8% (340–505 steps) ns at second to third week. There was a relationship between adherence and changes in PA level ($r = 0.62$; $p = 0.03$) CG: Steps/day decreased 13% (609 steps) ns at fourth week |
| | Routine care (physiotherapy and medication) | | | | | |
| Tabak et al. (2014) (10) | EG: n15 EG: n11 66 (9.2) years (9M) COPD FEV ₁ p: 47.7% (16.6) | Objective line (feedback) and motivational messages | Objective line: 50% of PA level based on healthy subjects | ≥4 days/week | 4 weeks (3 feedback) | EG: Steps/minute increased after correcting the reactivity effect (13%; 104 steps; $p = 0.008$) CG: No results available |
| | Routine care (physiotherapy and medication) | | | | | |
| Vorrink et al. (2016) (11) | EG: n102 EG: n62 62 (9) years (42M) COPD FEV ₁ p: 59% (20) | Objective line (feedback) and motivational messages | Objective line: +20% of baseline measure | 7 days/week | 12 months | EG: Steps/day decreased (2.5%; 159 steps; $p < 0.001$) at 12 months CG: No differences between groups in step/day and 6MWT distance were found |
| | Routine care (physiotherapy and medication) | | | | | |
| | CG: n81 CG: n59 63 (8) years (35M) COPD FEV ₁ p: 53% (15) | | | | | |

| | | | | | | |
|--|--|--|-----------------------------|---|--|--|
| Liu et al. (2008) (12) | EG: n30 EG: n24 (71.4 ± 1.7 years) (30M) COPD FEV ₁ p: 45.2% ± 3.2 CG: n30 CG: n24 (72.8 ± 1.3 years) (30M) COPD FEV ₁ p: 46% ± 2.8 | EG: Walk to the rhythm of the music with a smartphone CG: Walking | 80%VO ₂ max ISWT | 7 days/week No instruction | 12 months (3 months supervision; 9 months self-management) | EG: The time of walking increased by 26.7% (502 seconds) at 3 months ISWT distance increased by 21% (68.4 m) at 12 months CG: ISWT distance tendency towards decrease across time ($p = 0.07$) |
| Wang et al. (2014) (13) | EG: n14 EG: n12 (71.4 ± 1.9 years) (14M) COPD FEV ₁ p: 67.5% ± 4.9 CG: Walking | EG: Walk to the rhythm of the music with a smartphone | 80%VO ₂ max ISWT | 7 days/week | 6 months | EG: ISWT distance increased by 18.3% (58.5 m) at 6 months |
| CG: n16 EG: n14 (71.9 ± 2.7 years) (14 H) COPD FEV ₁ p: 58.2% ± 4.2 | | | No instruction | CG: ISWT distance decreased by 13% (28.9 m) at 6 months | | |

Data are presented as mean and standard deviation (SD) or standard error of mean (\pm). n, subject number; M, male; EG, experimental group; CG, control group; ^afinal sample after losses during follow-up; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ns, not significant; ISWT, incremental shuttle walking test; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second as percentage; FEV₁p, forced expiratory volume in 1 second as percentage predicted; 6MWT, 6-minute walking test.

Overall, the included studies reported no significant changes in PA level at the end of the intervention (9–11). Only one study showed improvements in the time of walking, patients were able to improve up to 26.7% (35 minutes of walking) at 12 weeks compared to baseline but a plateau was reached during the self-managed period (the following 9 months). Additionally, Tabak et al. (10) reported a significant increase of 13% (104 steps/minute) in steps per minute at short term (4 weeks) in the experimental group, but this increase was observed only after reducing the baseline by 13.21% (–121.5 steps/minute) in order to correct the reactivity effect caused by the smartphone, i.e. the increase in PA level simply by wearing a pedometer (17). The results in the control group were very similar and no differences were found between groups.

Improvements in exercise capacity were evaluated in three of the included studies (11–13). The results showed improvements of 18.3% (58.5 m) and 21% (68.4 m) compared to baseline (walking distance during ISWT) at 6 and 12 months, respectively (12, 13) and a decreased of 13% (28.9 m) at 6 months was observed in the control group (13). However, the study with the longest intervention (12 months) and highest sample size reported no differences between groups for any analysed variable: steps per day, metabolic equivalent, 6-minute walk test performed on a 10-m course (18), dyspnoea, emotional function, self-control and body mass index. Furthermore, both groups decreased their levels of physical activity in a similar way, indicating no interaction caused by the intervention (11).

Adherence to the use of the mobile device was very high 89–100% (9, 11), interestingly 86% of patients used the mobile device more days than prescribed (9). Adherence to the program moderately correlated with changes in PA levels (9). However, there were patient dropouts in all studies during the follow-up process (9–11). Although most of the participants left for personal and health-related problems, an elevated number of participants (fifteen subjects) dropped out due to technical problems or dissatisfaction with devices (9–12) while another six were excluded because they were not sufficiently compliant to the program (9, 10).

Precision of smartphone devices

The precision of the smartphone devices (*Motorola Droid Mini, Samsung Galaxy Ace, LG Optimus Zone, Samsung S5, HTC Desire A8181*) was compared with validated tri-axial accelerometers (*Zephyr BioHarness, Actigraph GT3X, SenseWear PRO ArmBand*) (14–16) and assessed through an 8-day recording of everyday activities (14) or by walking ten laps in a ten-metre hallway (15, 16). The devices were placed at L3 level (15, 16) or on the right arm of the subject (14) recording at a sample frequency of 10–60 Hz (14–16).

The authors reported a very high precision of the smartphone devices. The analysis of variance (ANOVA) between each of the signals from the smartphone and the gold standard showed a probability of differences (*F-test*) below 1.114×10^{-4} when the smartphone was ported by one subject walking during ten laps in a ten-metre hallway (15, 16). Additionally, the reliability between the smartphone device (*HTC Desire A8181*) and the validated accelerometer (*BHC0100 SenseWear PRO ArmBand*) when both were ported by 10 subjects during everyday activities

reported a range of $r = 0.69$ – 0.99 (Pearson's correlation coefficient) (14). However, several missing data were reported due to problems with the smartphone device (14) (Table 3).

Discussion

The interventions that facilitate self-monitoring of PA levels have been recommended to improve behavioural changes related to physical inactivity (3). The latest technical innovations in smartphone devices provide additional tools for the self-monitoring of PA levels (6) and the possibility of improving health-related habits in patients with COPD. However, the scientific evidence consulted does not highlight smartphone devices as an effective tool to increase PA levels in patients with COPD. The studies did not report differences in PA levels when compared to the control group that performed routine physiotherapy and medication care (9–11). This can be due to several methodological aspects: (i) authors did not blind participants to study aims during the first week of PA baseline-measurement, (ii) subjects in the control group who were carrying a pedometer were not blinded to the step count display, (iii) the validity and precision of the data collected through their smartphone devices was not verified (9–11), these issues could lead to differences in their results.

Previous studies have observed changes in participants' activity level (steps/day) by the simple way to wearing a pedometer (17, 19), this phenomenon is called reactivity effect and could be minimized when patients are blinded to the study aim or to the step count display (19). Therefore, greater differences could have been found if participants would have been blinded. In this context, Tabak et al. (10) observed a decrease in the number of steps/day in the control group after the second week of intervention which could be explained by a return to baseline values caused by a previous reactivity effect. Thus, after adjusting for the reactivity effect caused by the smartphone device, they reported a 13% increase in PA levels in the experimental group after 4 weeks of intervention.

Although several authors have shown increases in PA levels after performing a short-term intervention (4–12 weeks) using pedometers (20–22), long-term studies (12 months) do not confirm these results (23–25). In a recent study by Moy et al. (24), an increase in the number of steps/day was observed at 4 months compared to the control group and a return to baseline levels after 12 months of intervention. Liu et al. (12) showed improvements in the time of walking after a mobile-home-based program at 12 weeks; however, a plateau was reached during the following 9 months. In the same way, Vorrink et al. (11) did not report changes in PA levels during 12 months of intervention. These results suggest that although small improvements can be observed in short-term interventions, the results for long-term interventions do not appear to be promising.

Although the reported adherence to wearing the smartphone device was significantly high and there was association between program adherence and improvements in PA level, a high rate of data and participants were lost in all studies (9–13). An important issue is the high loss rate (35.4%) caused by problems related to the smartphone device: technical problems, missing data or dissatisfaction with devices (9–12). The development and design of the smartphone application is a fundamental aspect in the

Table 3. Precision of mobile devices compared to validated tri-axial accelerometers.

| Author (year) | n | Smartphone | | | | Tri-axial accelerometer | | | Results Precision |
|-----------------------------|----|------------|--|-----------|-----------|----------------------------------|-----------|-----------|---|
| | | App | Model | Frequency | Placement | Model | Frequency | Placement | |
| Juen et al. (2014) (16) | 1 | MoveSense | Motorola Droid Mini Samsung Galaxy Ace LG Optimus Zone | 10 Hz | Belt (L3) | Zephyr Bio Harness | 10 Hz | Belt (L3) | Probability of differences (F-test) in every model of 2.2e-16 Confidence Interval 0.001 |
| Juen et al. (2015) (15) | 1 | MoveSense | Samsung S5 Samsung Galaxy Ace | 60 Hz | Belt (L3) | Actigraph GT3X | 60 Hz | Belt (L3) | Probability of differences (F-test): Samsung S5 (1.114e-4) Samsung Galaxy Ace (9.36e-5) Confidence interval 0.001 |
| Vorriink et al. (2016) (14) | 10 | eHealth | HTC Desire A8181 | n/m | Belt | BHC0100 SenseWear PRO ArmBand | n/m | Right arm | Association (Pearson correlation): Minimum ($r = 0.69$; $p < 0.05$) Maximum ($r = 0.99$; $p < 0.05$) Mean ($r = 0.88$) (SD: 0.12) |

App, application; Hz, hertz; SD, standard deviation; n/m, not mentioned.

adherence and subsequent treatment success. Elderly people have difficulty in accurately pressing the buttons of the smartphone screen (26). This issue together with the spacing of the buttons and the size of the devices (14) makes the need to design mobile applications with an interface that allows to minimize the losses due to technical problem or discomfort which could be a strategy to increase adherence and improve PA level in COPD patients. A recent study of Bartlett et al. (27) reported differences between three persuasive-App designs for encouraging PA in patients with COPD, authors informed about the importance of selecting an adequate design approach for encouraging PA levels supporting our previous idea.

The fact that no study aiming at promoting PA levels verified the validity and precision of their devices (9–11) might be biasing the results. Although the authors favour the use of smartphone devices as a valid and precision tool for the objective control of PA in a clinical environment (14–16), in research environments the evidence is still scarce. A recent systematic review (6) indicated that smartphone devices had a precision of 52–100% when carried by a sample composed mostly of overweight and healthy adults. However, these devices often have a high error when used in chronic elderly patients mainly due to their slow speed of walking, i.e. shuffling gait, which sometimes leads to the underestimation of the number of steps (28). Although those studies focused on analysing the validity of these devices reported good to excellent precision in patients with COPD and healthy subjects, these data should be taken with caution due to the methodology used by the authors (14–16). While the accelerometers Actigraph GT3X and SenseWear PRO ArmBand have been previously validated in elderly and patients with COPD (29, 30), to our knowledge the Zephyr BioHarness accelerometer used as gold standard in one study (16) has not been previously validated in a sample with these characteristics, therefore it could be an incorrect use as gold standard. Additionally, the statistical method used to calculate the validity of the smartphone device is incomplete. The ANOVA, used in two of the three studies (15, 16), is a method that yields information only on the differences between means of two sets of data but not on the individual differences of the data (31). Therefore, this test should not be used in isolation to assess the smartphone validity (32). Similarly, Pearson's correlation coefficient used in the last study (14) yields information on the degree of association between two sets of data, however, it does not detect any systematic errors. In this way, it is possible to have two datasets that are highly correlated but not highly repeatable (31, 32). Finally, the sample size of the studies assessing precision between devices was very low (14–16). A concurrent-validity study performed in only one subject in terms of methodological design is incorrect mainly because the inter-individual variability is not considered. A device should be tested in more than one subject to report in terms of validity (31, 32). Thus, data concern to the validity and reliability of smartphone devices for measuring steps per day in patients with COPD is very poor and further high-quality studies are necessary.

Limitations

Despite a rigorous approach towards data collection and synthesis, this review is not without limitations. Since publication bias

exists (small studies with negative effects are unpublished or less accessible than larger studies) (33), the searches performed in this systematic review may not have introduced the entire grey literature on this topic, so the results must be taken with caution. In any case, the inclusion of grey literature tends to attenuate the effect. Additionally, two researchers assessed the risk of bias and the study selection process. Because there were no discrepancies between them, there was no need for a third opinion.

The promotion of PA through smartphone devices constitutes an increase research field. Only eight studies were included in this systematic review, not all studies used validated smartphone devices and most interventions were performed at short term which could be influencing their results. There is little evidence and its low methodological quality hinders any robust conclusions about its effectiveness. The present review has observed methodological issues which further studies can use to improve their designs and to clarify the effects of smartphone interventions for improving PA levels in patients with COPD.

Conclusions

The effectiveness of smartphone devices in promoting PA and exercise in patients with COPD is yet too soon to be shown. Future studies of high quality are needed to evaluate the effectiveness of these devices in the promotion of PA and physical exercise before its clinical recommendation.

Acknowledgments

The authors would like to thank the library services provided by the Autonomous University of Madrid and the Catholic University of Murcia.

Declaration of interest

The authors declare no conflict of interests with the contents of this manuscript.

ORCID

María del M. Martínez-García  <http://orcid.org/0000-0003-0657-7129>
 Juan D. Ruiz-Cárdenas  <http://orcid.org/0000-0002-8882-4965>
 Roberto A. Rabinovich  <http://orcid.org/0000-0002-8653-0373>

References

- García-Aymerich J, Serra I, Gómez FP, Ferrero E, Balcells E, Rodríguez DA, et al. Physical activity and clinical and functional status in COPD. *Chest* 2009; 136(1):62–70.
- García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61(9):772–8.
- Langer D, Hendriks E, Burtin C, Probst V, van der Schans C, Paterson W, et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil* 2009; 23(5): 445–462.
- Bravata DM, Smith-Spangler C, Sundaram V, Gienger AL, Lin N, Lewis R, et al. Using pedometers to increase physical activity and improve health: a systematic review. *JAMA* 2007; 298(19):2296–304.

5. Stephens J, Allen J. Mobile phone interventions to increase physical activity and reduce weight: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2013; 28(4):320–329.
- 380 6. Bort-Roig J, Gilson ND, Puig-Ribera A, Contreras RS, Trost SG. Measuring and influencing physical activity with smartphone technology: a systematic review. *Sports Med* 2014; 44(5):671–686.
- 385 7. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339:b2700.
- 390 8. Martínez-García MM, Ruiz-Cárdenas JD, Rabinovich RA. Effectiveness of smartphone devices for promoting physical activity and exercise in patients with chronic pulmonary disease: systematic review. PROSPERO 2016:CRD42016050048 [Internet]. Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42016050048
- 395 9. Tabak M, Vollenbroek-Hutten MM, van der Valk PD, van der Palen J, Hermens HJ. A telerehabilitation intervention for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a randomized controlled pilot trial. *Clin Rehabil* 2014; 28(6):582–591.
- 400 10. Tabak M, op den Akker H, Hermens H. Motivational cues as real-time feedback for changing daily activity behavior of patients with COPD. *Patient Educ Couns* 2014; 94(3):372–378.
- 405 11. Vorrink SNW, Kort HSM, Troosters T, Zanen P, Lammers J-WJ. Efficacy of an mHealth intervention to stimulate physical activity in COPD patients after pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 2016; 48(4):1019–1029.
- 410 12. Liu W-T, Wang C-H, Lin H-C, Lin S-M, Lee K-Y, Lo Y-L, et al. Efficacy of a cell phone-based exercise programme for COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(3):651–659.
- 415 13. Wang C-H, Chou P-C, Joa W-C, Chen L-F, Sheng T-F, Ho S-C, et al. Mobile-phone-based home exercise training program decreases systemic inflammation in COPD: a pilot study. *BMC Pulm Med*; 14:142.
- 420 14. Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers J-WJ. A mobile phone app to stimulate daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: development, feasibility, and pilot studies. *JMIR mHealth uHealth* 2016; 4(1):e11.
- 425 15. Juen J, Cheng Q, Schatz B. A natural walking monitor for pulmonary patients using mobile phones. *IEEE J Biomed Health Inform* 2015; 19(4):1399–1405.
16. Juen J, Cheng Q, Schatz B. Towards a natural walking monitor for pulmonary patients using simple smart phones. *ACM Press*; 2014 [cited 2016 Oct 26]. pp. 53–62. Available from: <http://dl.acm.org/citation.cfm?doid=2649387.2649401>
17. Clemes SA, Parker RAA. Increasing our understanding of reactivity to pedometers in adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(3):674–680.
18. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJM, Klaassen MPM, Gosselink R, van Schayck OCP, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six-minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013; 59(3):169–176.
19. Clemes SA, Matchett N, Wane SL. Reactivity: an issue for short-term pedometer studies? *Br J Sports Med* 2008; 42(1):68–70. 430
20. Hospes G, Bossenbroek L, Ten Hacken NHT, van Hengel P, de Greef MHG. Enhancement of daily physical activity increases physical fitness of outclinic COPD patients: results of an exercise counseling program. *Patient Educ Couns* 2009; 75(2):274–278.
21. Nguyen HQ, Gill DP, Wolpin S, Steele BG, Benditt JO. Pilot study of a cell phone-based exercise persistence intervention post-rehabilitation for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4:301–313. 435
22. Baumgart C, Gokeler A, Donath L, Hoppe MW, Freiwald J. Effects of static stretching and playing soccer on knee laxity. *Clin J Sport Med* 2015; 25(6):541–545. 440
23. Steele BG, Belza B, Cain KC, Coppersmith J, Lakshminarayan S, Howard J, et al. A randomized clinical trial of an activity and exercise adherence intervention in chronic pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(3):404–412.
24. Moy ML, Martinez CH, Kadri R, Roman P, Holleman RG, Kim HM, et al. Long-term effects of an internet-mediated pedometer-based walking program for chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 2016; 18(8):e215. 445
25. Moy ML, Collins RJ, Martinez CH, Kadri R, Roman P, Holleman RG, et al. An internet-mediated pedometer-based program improves health-related quality-of-life domains and daily step counts in COPD. *Chest* 2015; 148(1):128–137. 450
26. Kobayashi M, Hiyama A, Miura T, Asakawa C, Hirose M, Ifukube T. Elderly user evaluation of mobile touchscreen interactions. In: Campos P, Graham N, Jorge J, Nunes N, Palanque P, Winckler M, Eds. *Human-Computer Interaction—INTERACT 2011*. Springer: Berlin Heidelberg, 2011. p. 83–99. Lecture Notes in Computer Science. 455
27. Bartlett YK, Webb TL, Hawley MS. Using persuasive technology to increase physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease by encouraging regular walking: a mixed-methods study exploring opinions and preferences. *J Med Internet Res* 2017; 19(4):e124. 460
28. Turner LJ, Houchen L, Williams J, Singh SJ. Reliability of pedometers to measure step counts in patients with chronic respiratory disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012; 32(5):284–291. 465
29. Rabinovich RA, Louvaris Z, Raste Y, Langer D, Van Remoortel H, Giavedoni S, et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(5):1205–15.
30. Mackey DC, Manini TM, Schoeller DA, Koster A, Glynn NW, Goodpaster BH, et al. Validation of an armband to measure daily energy expenditure in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(10):1108–1113. 470
31. Bruton A, Conway JH, Holgate ST. Reliability: what is it, and how is it measured? *Physiotherapy* 2000; 86(2):94–99.
32. McAlinden C, Khadka J, Pesudovs K. Statistical methods for conducting agreement (comparison of clinical tests) and precision (repeatability or reproducibility) studies in optometry and ophthalmology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2011; 31(4):330–338. 475
33. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414):557–560. 480

**INFLUENCE OF SEX GAP ON MUSCLE STRENGTH AND FUNCTIONAL MOBILITY IN
PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS**

Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism

Vol. 45 (4) 387-392

April 2020



Influence of sex gap on muscle strength and functional mobility in patients with cystic fibrosis

María del M. Martínez-García, Juan J. Rodríguez-Juan, and Juan D. Ruiz-Cárdenas

Abstract: The objectives of this study were to determine whether there were differences in handgrip strength and functional mobility between patients with cystic fibrosis (CF) and healthy controls with regard to sex and to ascertain whether these differences were related to lung function. Thirty-eight patients with CF (21 women) and 38 healthy controls aged 18–65 years were included. Muscle weakness and functional mobility were assessed through handgrip strength; walking speed; and time, velocity, and power derived from a single sit-to-stand (STS) test. Patients with CF showed differences for STS variables and walking speed but not for handgrip strength, compared with healthy controls. Considering sex differences, female patients showed differences for all variables analyzed while males with CF only exhibited differences for STS variables, compared with healthy controls. Females with CF showed moderate relationship between muscle weakness, functional mobility, and lung function ($|r| = 0.45–0.49$; $p \leq 0.05$) whereas no relationships were observed for males with CF. The influence of chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* and pancreatic insufficiency on muscle weakness and functional mobility was similar in both sexes. Differences in muscle strength and functional mobility were predominantly observed in females with CF. These results suggest an important effect of sex gap on muscle weakness and functional mobility in patients with CF.

Novelty

- The influence of sex gap on muscle weakness in CF has been shown.
- Muscle weakness was predominantly observed in females with CF.

Key words: cystic fibrosis, muscle weakness, power, sit-to-stand, handgrip, walking speed.

Résumé : Les objectifs de cette étude sont de déterminer s'il existe des différences de force de préhension manuelle et de mobilité fonctionnelle entre les patients aux prises avec la fibrose kystique (FK) et les témoins en bonne santé en tenant compte du sexe et de déterminer, le cas échéant, si ces différences sont liées à la fonction pulmonaire. Trente-huit patients aux prises avec FK (21 femmes) âgés de 18 à 65 ans et 38 témoins en bonne santé participent à cette étude. La faiblesse musculaire et la mobilité fonctionnelle sont évaluées à l'aide des tests suivants : la force de préhension manuelle, la vitesse de marche ainsi que la durée, la vitesse et la puissance dérivées d'un seul test assis-debout (« STS »). Comparativement au groupe de contrôle sain, les patients aux prises avec FK présentent des différences concernant les variables du STS et la vitesse de marche, mais pas pour la force de préhension manuelle. Compte tenu des différences entre les sexes, les patientes FK présentent des différences concernant toutes les variables analysées tandis que les hommes aux prises avec FK ne présentent, comparativement au groupe de contrôle sain, que des différences concernant les variables STS. Les femmes aux prises avec FK présentent une relation modérée entre la faiblesse musculaire, la mobilité fonctionnelle et la fonction pulmonaire ($|r| = 0,45–0,49$; $p \leq 0,05$) alors qu'aucune relation n'est observée chez les hommes aux prises avec FK. L'influence d'une infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et d'une insuffisance pancréatique sur la faiblesse musculaire et la mobilité fonctionnelle est similaire chez les deux sexes. Des différences de force musculaire et de mobilité fonctionnelle sont principalement observées chez les femmes aux prises avec FK. Ces résultats suggèrent un effet important de l'écart entre les sexes de la faiblesse musculaire et de la mobilité fonctionnelle chez les patients aux prises avec FK. [Traduit par la Rédaction]

Les nouveautés

- L'influence de l'écart lié au sexe concernant la faiblesse musculaire dans la FK est démontrée.
- La faiblesse musculaire est principalement observée chez les femmes aux prises avec FK.

Mots-clés : fibrose kystique, faiblesse musculaire, puissance, test assis-debout, préhension manuelle, vitesse de marche.

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease caused by mutations of the CF transmembrane conductance regulator protein. The defect of this protein leads to pancreatic insufficiency (PI), chronic airway infection usually with *Pseudomonas*

aeruginosa (CIP), and vigorous airway inflammation affecting progressively lung function (Kerem et al. 1992; Elborn et al. 1993; McKone et al. 2006). Although the prognostic of CF has continued

Received 6 July 2019. Accepted 10 September 2019.

M.M. Martínez-García. Physiotherapy Department, Faculty of Health Sciences, Catholic University of Murcia, 30107 Murcia, Spain; Cystic Fibrosis Association of Murcia, Av. de las Palmeras, 37, 30120, Murcia, Spain.

J.J. Rodríguez-Juan and J.D. Ruiz-Cárdenas. Physiotherapy Department, Faculty of Health Sciences, Catholic University of Murcia, 30107 Murcia, Spain.

Corresponding author: Juan J. Rodríguez-Juan (email: jjrodriguez@ucam.edu).

Copyright remains with the author(s) or their institution(s). Permission for reuse (free in most cases) can be obtained from RightsLink.

to improve over the last decades, there is still a disadvantage in morbidity and mortality for females with CF (Kerem et al. 1992; Konstan et al. 2012), named the “CF sex gap”.

Several factors have been proposed to this gap such as sex hormones estrogens leading to an earlier and higher rate of infections with *P. aeruginosa*, which generate a chronic inflammatory profile, altering respiratory transepithelial ion and fluid transport (Sweezey and Ratjen 2014). These factors aggravate the airways and cause tissue damage in patients with CF, increasing the prevalence of respiratory complications in females with CF.

While the focus of sex gap has been placed on the respiratory system, little is known about its influence on peripheral muscle strength. Elevated levels of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), have been associated with higher energy expenditure at rest, lower muscle mass, and strength deficits in females with CF, which could be considered a potential factor for chronic cachexia and muscle weakness (Elborn et al. 1993; Dufresne et al. 2009). However, the vast majority of studies analyzing muscle weakness between patients with CF and healthy controls have not conducted a separate sex-analysis (Elborn et al. 1993; Elkin et al. 2000; Pinet et al. 2003; Dufresne et al. 2009; Arikian et al. 2015) or have analyzed only a sex group (Selvadurai et al. 2003), making it difficult to identify sex differences. Another set of studies analyzing differences between males and females with CF have been designed without the inclusion of a healthy control group (Orenstein and Nixon 1991; Savi et al. 2015). While the results showed differences in favor of male patients, these studies move away from the purpose of analyzing the “CF sex gap”, since these findings cannot be exclusively attributed to disease.

Since it is well established that this gap leads to a chronic inflammatory profile in females with CF, which impacts negatively on lung function (Sweezey and Ratjen 2014) and could influence muscle weakness (Elborn et al. 1993; Dufresne et al. 2009), one could expect relationships between lung function and muscle strength or functional mobility in these patients.

Therefore, the aims of this study were to (i) determine whether there were differences in muscle weakness and functional mobility determined from handgrip strength, self-selected walking speed, and sit-to-stand (STS) test between patients with CF and healthy controls with regard to sex; and (ii) ascertain whether these differences (if any) were related to lung function in patients with CF.

Materials and methods

Study design

An observational cross-sectional study design was conducted to compare muscle strength and functional mobility between patients with CF and healthy matched controls with regards to sex (clinicaltrials.gov no.: NCT03524859).

Study population

Study participants comprised adults diagnosed with CF and healthy subjects matched for age (18–65 years), body mass index (24.2 (5.1) kg/m²), and sex were enrolled in this study. Patients with CF were recruited from a specialized CF institution, the Cystic Fibrosis Association of Murcia, Murcia, Spain.

Patients had a stable clinical state, were not receiving long-term oxygen therapy or corticotherapy, and had normal-to-moderate lung disease (Schluchter et al. 2006). Patients treated with pancreatic enzymes were classified as PI. CIP was considered if there were 3 or more positive cultures for *P. aeruginosa* within a 6-month period, with an interval of at least 1 month between them or more than 50% of positive cultures within 12 months (Lee et al. 2003). Healthy subjects were recruited from the CF institution’s staff and visitors to constitute a control group. Both groups had performed light to moderate physical activity representing an activity score

of 3–4 according to the Grimby classification (Grimby 1988). This classification is based on a scale from 1 to 6 points, with higher scores indicating higher levels of physical activity.

This study was approved by the Ethical Committee of Catholic University of Murcia and all procedures conformed to the *Declaration of Helsinki*. All patients provided written informed consent.

Procedures and data analysis

Subjects attended the laboratory on 2 separate occasions, once for familiarization with the procedures and a week later for the experimental session. The experimental session involved the measurement of the STS test, handgrip strength, self-selected walking speed, and lung function.

The STS test was performed with subjects seated on a chair with their arms crossed over their chest and the hip, with knee and ankle joints positioned at approximately 90°. The instruction given to the subjects was to stand up as fast as possible. To minimize variability, participants performed 3 STS repetitions separated by 30 s of rest. The average total of the STS test for each participant was selected for further analysis (individual coefficient of variation of 3 repetitions ranged between 0% to 23%). Each STS repetition was recorded on video at 240 frames-per-second using the iPhone app Sit-to-Stand (Sit-to-Stand App, version 1.0.8) installed on an iPhone 7 running iOS 11.4.1 (Apple Inc., USA). The iPhone was positioned on a 0.7-m high tripod placed 3 m from the chair on the right side of the subject as previously described (Ruiz-Cárdenas et al. 2018). Video analysis was undertaken by M.M.M.-G. following the app instructions (see Ruiz-Cárdenas et al. 2018 for more details). Then, the automatic app data response provides STS time, velocity, and power, which is reliable as a force plate (intra-class correlation coefficient >0.86) (Ruiz-Cárdenas et al. 2018). The app uses the following equation to calculate muscle power: $Y = 2.773 - 6.228 \times t + 18.224 \times d$, where t is the time of the rising phase, and d is the distance from sitting to upright position.

Handgrip testing was assessed using a digital hand dynamometer (Baseline Evaluation Instruments; Fabrication Enterprises Inc. White Plains, N.Y., USA). Each subject performed the trials in standing position with their upper arms at their side and the forearm into neutral. They were instructed to squeeze the device as hard as possible and standard verbal encouragement was given during each trial. The test was executed twice on both hands with 30 s of rest between trials and the greater of 2 trials from each hand were used and added together to give overall handgrip strength.

Self-selected walking speed was collected using a 4-m walking test. Subjects were instructed to walk at their normal comfortable pace over a distance of 8 m. Two meters were provided prior to and following the timed portion (4 m) to allow for acceleration and deceleration phases to occur outside the timed region and ensure that steady-state self-selected walking speed was captured for analyses. The test was completed 2 times to improve accuracy and the fastest was selected for further analysis. The 4-m walking test has shown excellent inter-observer reliability (intraclass correlation coefficient ≥ 0.91) (Kon et al. 2013; Bisca et al. 2018) and strong correlations ($r = 0.77$ – 0.78) with exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease, as measured by either the 6-min walk test (DePew et al. 2013; Karpman et al. 2014) or the incremental shuttle walk test (Kon et al. 2013).

Pulmonary function test was performed in the sitting position with a spirometer (Sensormedics 2000; Sensormedics, Yorba Linda, Calif., USA) following the American Thoracic Society/European Respiratory Society recommendations (Miller et al. 2005). The best of 3 technically acceptable maneuvers was selected for analysis. The primary parameters of assessment were forced expiratory volume in 1 s (FEV1) and forced vital capacity (FVC). Values are expressed as percent of predicted values.

Pagination not final (cite DOI) / Pagination provisoire (citer le DOI)

Martínez-García et al.

3

Table 1. Sample characteristics (n = 76).

| | CF (n = 38) | | Control (n = 38) | |
|------------------------|-------------|--------------|------------------|-------------|
| | Male | Female | Male | Female |
| Sex, n (%) | 17 (45) | 21 (55) | 17 (45) | 21 (55) |
| Age, y | 33.3 (13.8) | 31.5 (11) | 32.2 (12.4) | 32.4 (10.2) |
| BMI, kg/m ² | 26.3 (6.8) | 23.6 (3.8) | 23.9 (4.2) | 23.4 (5.1) |
| FEV1, % predicted | 89.5 (23.8) | 90.7 (23) | na | na |
| FVC, % predicted | 98.9 (14.7) | 101.7 (17.7) | na | na |
| PI, n (%) | 11 (65%) | 10 (48) | 0 (0) | 0 (0) |
| CIP, n (%) | 9 (53) | 9 (43) | 0 (0) | 0 (0) |

Note: Data are given as means (SD) unless otherwise indicated. BMI, body mass index; CF, cystic fibrosis; CIP, chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa*; FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; na, not assessed; PI, Pancreatic insufficiency.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 19.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Values are given in the text as mean and standard deviation or range of the mean with 95% confidence intervals (CIs). Data were normally distributed, as confirmed by the Shapiro-Wilks test. Homoscedasticity was confirmed by Levene's test. The level of statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

The analysis of variance (ANOVA) was selected to determine differences in handgrip strength, self-selected walking speed, STS time, velocity, and power between patients with CF and healthy matched controls. A subgroup analysis of covariance (ANCOVA) was performed to evaluate the influence of sex gap on muscle weakness and functional mobility. Additionally, PI and CIP were used as covariables (confounders) into the model. The type I error was adjusted using Bonferroni correction for multiple comparisons. The results were interpreted using the 95% CI and the effect sizes were calculated as partial eta squared, which was interpreted as small (0.01–0.06), medium (0.06–0.14), or large (>0.14).

To evaluate the relationship between the muscle strength, functional mobility, and lung function, the Pearson's correlation coefficient was calculated.

Results

Subject characteristics

A total of 41 patients with CF were recruited in the present study. However, 3 of the patients with CF were excluded with severe lung disease (FEV1 predicted $\leq 35\%$). Therefore, a total of 38 patients (17 females) with normal-to-moderate lung disease and 38 healthy matched controls (17 females) were analyzed (Table 1). A total of 21 (55%) patients had PI while 18 (47%) patients had CIP. Descriptive data for strength and functional mobility variables are given in Table 2.

Primary objective

Patients with CF showed a decline in functional mobility compared with healthy matched controls, but no differences were found for grip strength measurements (Table 3). However, considering sex differences, female patients showed slower STS time, velocity, power, and walking speed (all $p < 0.01$) and weaker grip strength (–11 kg; 95% CI: –19.2 to –4.3; $p = 0.002$) compared with male controls. Additionally, while male patients showed differences in STS variables (all $p \leq 0.001$), no differences were found for grip strength and walking speed compared with male controls. Furthermore, greater effect sizes were observed for all variables analyzed in female patients compared with male patients (Fig. 1).

Taking into account the influence of confounders (i.e., PI and CIP), the results indicated slightly lower differences between groups for all variables analyzed except for walking speed. The influence of both conditions was similar between males and females with CF (Table 3).

Secondary objective

Female patients showed significant relationships between muscle strength, functional mobility, and lung function variables whereas no relationships were found for male patients. Muscle strength determined by handgrip strength was positively associated to FVC ($r = 0.487$; $p = 0.02$) in females with CF. Additionally, moderate relationships were found between FEV1 and functional mobility derived from the STS test ($|r| = 0.43$ – 0.45 ; $p \leq 0.05$) whereas walking test showed no association with lung function variables (Table 4).

Discussion

The aims of this study were to (i) determine whether there were differences in muscle weakness and functional mobility determined from handgrip strength, self-selected walking speed, and STS test between patients with CF and healthy matched controls with regard to sex; and (ii) ascertain whether these differences were related to lung function in patients with CF.

Our results showed differences between patients with CF and healthy controls for STS variables and self-selected walking speed but not for handgrip strength when uncategorized analysis by sex was performed. However, considering sex analysis, female patients showed differences for all variables analyzed while males with CF only exhibited differences for STS variables, compared with healthy controls. Furthermore, greater differences between patients with CF and healthy controls were observed in female patients (Fig. 1), suggesting an important effect of sex gap in muscle strength and functional mobility.

Several studies have reported that muscle weakness in patients with CF ranged between 65% and 90% compared with healthy controls (depending on the muscle analyzed) with greater differences in lower limbs than upper limbs muscles (Elkin et al. 2000; Sahlberg et al. 2008). However, the vast majority of studies analyzing muscle weakness in patients with CF have performed uncategorized analyses by sex (Elborn et al. 1993; Elkin et al. 2000; Pinet et al. 2003; Dufresne et al. 2009; Arikian et al. 2015), which could not be suitable. If a sex-mixed analysis is performed, muscle abnormalities could be underestimated and even not detected, leading to wrong conclusions and incorrect clinical decisions.

An uncategorized analysis by sex proposed by Arikian et al. (2015) reported no differences in maximal handgrip strength in patients with CF, compared with healthy controls; whereas, similar to our study, Sahlberg et al. (2005, 2008) have twice reported differences in handgrip strength for female but not for male patients, compared with healthy controls. These results highlight our aforementioned suggestion that uncategorized analysis by sex could not be sensitive enough to detect differences in maximal handgrip strength between patients with CF and healthy subjects, possibly because the muscles of the upper limbs could be less affected than the lower limbs in these patients (Gruet et al. 2017).

Females with CF suffer more respiratory complications with an earlier and higher rate of infection of *P. aeruginosa*, leading to a chronic inflammatory profile with elevated levels of cytokines (Swezey and Ratjen 2014). These factors cause damage to airways tissue, increasing the prevalence of respiratory complications in females with CF and have been associated to higher energy expenditure at rest, lower muscle mass, and strength deficits in patients with CF (Elborn et al. 1993; Dufresne et al. 2009). In our study, although similar characteristics were reported between males and females with CF with regards to FEV1 and FVC variables, females with CF showed moderate relationships between lung function, muscle weakness, and functional mobility but no relationships were observed for males with CF. These results suggest that muscle weakness and impairments in functional mobility could occur earlier in female patients because of a chronic inflammatory profile, which could lead to functional deficits during

Pagination not final (cite DOI) / Pagination provisoire (citer le DOI)

4

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Vol. 00, 0000

Table 2. Muscle strength and functional mobility.

| | STS time (s) | STS velocity (m/s) | STS power (W/kg) | Grip strength (kg) | Walking (s) |
|-----------------------|---------------|--------------------|------------------|--------------------|-------------|
| Total sample (n = 76) | | | | | |
| CF | 0.564 (0.104) | 0.713 (0.135) | 6.26 (0.82) | 64.4 (22.5) | 2.9 (0.42) |
| Healthy | 0.451 (0.062) | 0.893 (0.116) | 7.22 (0.65) | 72.4 (19.2) | 2.7 (0.33) |
| Male (n = 34) | | | | | |
| CF | 0.552 (0.090) | 0.745 (0.100) | 6.54 (0.58) | 85.6 (15.1) | 2.8 (0.48) |
| Healthy | 0.452 (0.053) | 0.924 (0.123) | 7.43 (0.65) | 88.8 (15.5) | 2.7 (0.32) |
| Female (n = 42) | | | | | |
| CF | 0.574 (0.115) | 0.687 (0.156) | 6.04 (0.93) | 47.3 (8.49) | 3.0 (0.37) |
| Healthy | 0.457 (0.069) | 0.867 (0.106) | 7.04 (0.61) | 59.1 (8.76) | 2.6 (0.34) |

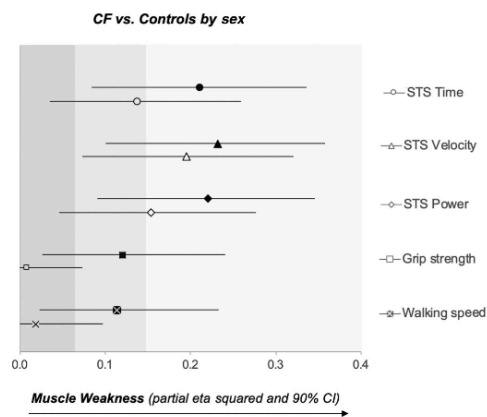
Note: Data are given as means (SD). CF, cystic fibrosis; STS, sit-to-stand.

Table 3. Between groups comparisons.

| | STS time (s) | STS velocity (m/s) | STS power (W/kg) | Grip strength (kg) | Walking (s) |
|---------------------------------------|--|---|--|--|---|
| Total sample (n = 76) | | | | | |
| CF vs control | 0.110 (0.070 to 0.149) <i>p</i> ≤ 0.0001* | -0.18 (-0.237 to -0.122) <i>p</i> ≤ 0.0001* | -0.95 (-1.29 to -0.61) <i>p</i> ≤ 0.0001* | -7.9 (-17.5 to 1.6) <i>p</i> = 0.105 | 0.269 (0.093 to 0.445) <i>p</i> = 0.003* |
| Male (n = 34) | | | | | |
| CF vs controls | 0.100 (0.041 to 0.160) <i>p</i> = 0.001* | -0.179 (-0.264 to -0.094) <i>p</i> ≤ 0.0001* | -0.84 (-1.38 to -0.40) <i>p</i> = 0.001* | -3.2 (-11.4 to 5.0) <i>p</i> = 0.445 | 0.155 (-0.108 to 0.42) <i>p</i> = 0.244 |
| Female (n = 42) | | | | | |
| CF vs controls | 0.117 (0.064 to 0.170) <i>p</i> ≤ 0.0001* | -0.180 (-0.272 to -0.103) <i>p</i> ≤ 0.0001* | -1.00 (-1.45 to -0.56) <i>p</i> ≤ 0.0001* | -11.7 (-19.2 to -4.3) <i>p</i> = 0.002* | 0.361 (0.125 to 0.59) <i>p</i> = 0.003* |
| Male (n = 34) | | | | | |
| CF vs controls adjusted by PI and CIP | 0.076 (0.004 to 0.148) <i>p</i> = 0.036* | -0.150 (-0.225 to -0.045) <i>p</i> = 0.006* | -0.69 (-1.29 to -0.09) <i>p</i> = 0.026* | -1.9 (-12.1 to 8.3) <i>p</i> = 0.713 | 0.32 (0.003 to 0.635) <i>p</i> = 0.048* |
| Female (n = 42) | | | | | |
| CF vs controls adjusted by PI and CIP | 0.100 (0.038 to 0.162) <i>p</i> = 0.002* | -0.159 (-0.249 to -0.069) <i>p</i> = 0.001* | -0.85 (-1.37 to -0.34) <i>p</i> = 0.002* | -10.8 (-19.5 to -2) <i>p</i> = 0.017* | 0.492 (0.221 to 0.763) <i>p</i> = 0.001* |

Note: Data are given as means differences (95% confidence interval) and *p* value. All comparisons were adjusted by Bonferroni correction. CF, cystic fibrosis; CIP, chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa*; PI, pancreatic insufficiency; STS, sit-to-stand.
*Significant differences at an α level of 0.05.

Fig. 1. Effect sizes for between-group comparisons with regard to sex. Muscle weakness is interpreted using partial eta squared and 90% confidence interval (CI). Filled symbols represent female sex whereas empty symbols represent male sex. Grey areas are interpreted as small, medium, or large effect sizes, respectively, with more lightness representing greater effect. Note that this graphical representation did not consider confounder variables. CF, cystic fibrosis; STS, sit-to-stand.

**Table 4.** Relationship between muscle strength, functional mobility, and lung function in patients with cystic fibrosis (n = 38).

| | Males (n = 17) | | Females (n = 21) | |
|--------------------|-------------------------|----------|-------------------------|----------|
| | Correlation coefficient | <i>p</i> | Correlation coefficient | <i>p</i> |
| FEV1, % predicted | | | | |
| STS time (s) | -0.023 | 0.93 | -0.432 | 0.05* |
| STS velocity (m/s) | -0.086 | 0.74 | 0.441 | 0.04* |
| STS power (W/kg) | 0.104 | 0.7 | 0.446 | 0.04* |
| Grip strength (kg) | 0.076 | 0.77 | 0.304 | 0.18 |
| Walking (s) | -0.10 | 0.70 | 0.08 | 0.71 |
| FVC, % predicted | | | | |
| STS time (s) | -0.060 | 0.82 | -0.276 | 0.23 |
| STS velocity (m/s) | -0.109 | 0.68 | 0.293 | 0.2 |
| STS power (W/kg) | 0.124 | 0.63 | 0.371 | 0.98 |
| Grip strength (kg) | 0.092 | 0.72 | 0.487 | 0.02* |
| Walking (s) | -0.24 | 0.35 | 0.05 | 0.84 |

Note: FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; STS, sit-to-stand.

*Significant correlation at an α level of 0.05.

activities of daily living. Unfortunately, this study did not measure the levels of cytokines (e.g., TNF- α or interleukin-8) in our sample, and these relationships could be due to another confounding factor. Therefore, this suggestion should be interpreted with caution.

Underlying mechanisms of muscle weakness in patients with CF is challenging as several factors probably act together and their relative influence may vary between individuals (Gruet et al. 2017). Some proposed factors include physical inactivity, inflammatory profile, and metabolic abnormalities caused by the progression of CF disease being possibly more affected in female patients (Gruet et al. 2017). The results from our study are in line with these

Pagination not final (cite DOI) / Pagination provisoire (citer le DOI)

Martínez-García et al.

5

findings; those patients with PI and CIP suffered greater differences in muscle strength and functional mobility. The influence of both conditions was similar in both sexes and accounted from 1% to 24% of muscle weakness, depending on the test analyzed, with greater influences in lower limbs. However, some authors have not reported influence of PI on muscle weakness in patients with CF (Sahlberg et al. 2005, 2008). Inconsistency between studies might arise from the selection of both variables as confounders into the statistical model, i.e., PI together with CIP, rather than taking into account PI alone and performing a subgroup analysis limiting statistical power.

Early detections of contributing factors of muscle weakness in patients with CF is crucial to elaborate specific and individualized interventions to improve peripheral muscle impairments, health-related quality of life, and mortality. Muscle power declines with aging at an earlier and faster rate compared with muscle mass and strength (Reid et al. 2014) and recently this is being studied in patients with CF (Rietschel et al. 2008; Radtke et al. 2017; Sheppard et al. 2019). Although time to complete the STS test is the primary measure of function, STS velocity and power were more sensitive to detect changes related to disease progression compared with STS time, handgrip strength, and self-selected walking speed in patients with CF. Rietschel et al. (2008) performed 3 months of whole-body vibration training in patients with CF and their results showed improvements in STS velocity and power by +0.1 m/s and +2.38 W/kg, respectively. These results suggest that a similar training program executed in our sample could overcome control values, highlighting the importance of exercise training in patients with CF.

Exercise training is the most effective intervention to address peripheral muscle weakness and should be strongly recommended in patients with CF. However, muscle adaptations to exercise training could be different in males with CF compared with females (Sahlberg et al. 2008; Gruber et al. 2011). Sahlberg et al. (2008) performed 2 different types of training (endurance and resistance training) in patients with CF according to patient preferences. Their results showed some improvements in muscle strength for males with CF after 3 months of training whereas no improvements were shown for any variable analyzed in females with CF regardless of the type of training. Since muscle weakness could occur earlier and faster in female patients, clinicians should keep in mind the sex gap in patients with CF in exercise interventions because specific therapeutic goals and training stimulus could vary depending on the sex of the patients. Further research should investigate training responses with regards to sex in patients with CF.

Despite a rigorous approach towards data collection and synthesis, this study is not without limitations. First, it was a cross-sectional study, and therefore longitudinal studies are warranted to determine the influence of sex gap on peripheral muscle strength and functional mobility in patients with CF. Second, the patients recruited in this study had preserved lung function, which is not common in this population. Even so, differences were shown between patients with CF and healthy controls, highlighting the importance of assessing peripheral muscle strength in patients with CF regardless of lung function. Third, reduced muscle mass is highly related to strength deficits in patients with CF (Elkin et al. 2000); however, it was not measured in our study. To perform between-group comparisons adequately, muscle power relative to body mass was used and controls subjects were matched for age, sex, nutritional status, and had similar levels of physical activity. Finally, questionnaires for monitoring physical activity levels are useful to describe the sample and generate discussion on physical activity patterns in cross-sectional studies; however, motion sensors (e.g., SenseWear and ActiGraph) are preferable for monitoring physical activity when it is used as a primary outcome in longitudinal studies (Bradley et al. 2015). Further longitudinal studies monitoring physical activity levels

should consider analyzing the CF sex gap to elucidate the main responsible mechanism(s) of this gap. The studies could be designed performing a fatigue test, since fatigue is a major symptom of chronic respiratory disease (Gruet 2018).

In conclusion, differences in muscle strength and functional mobility were predominantly observed in females with CF. These results suggest an important effect of sex gap on muscle weakness and functional mobility in patients with CF that have preserved lung function.

Conflict of interest statement

The second author of the article is the creator of the app and may benefit financially from purchases of the app. Nevertheless, to guarantee the objectivity of the results, the first author performed data analysis from the app. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgements

The authors thank the Cystic Fibrosis Association of Murcia, the excellent people (patients and healthy subjects) for the full involvement in the research, and Fernández-Cadenas A. for helping us with data collection.

References

- Arikan, H., Yatar, I., Calik-Kutukcu, E., Aribas, Z., Saglam, M., Vardar-Yagli, N., et al. 2015. A comparison of respiratory and peripheral muscle strength, functional exercise capacity, activities of daily living and physical fitness in patients with cystic fibrosis and healthy subjects. *Res. Dev. Disabil.* 45–46: 147–156. doi:10.1016/j.ridd.2015.07.020. PMID:26241869.
- Bisca, G.W., Fava, L.R., Morita, A.A., Machado, F.V.C., Pitta, F., and Hernandez, N.A. 2018. 4-Meter Gait Speed Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Interrater Reliability Using a Stopwatch. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 38(4): E10–E13. doi:10.1097/HCR.0000000000000297. PMID:29251654.
- Bradley, J., O'Neill, B., Kent, L., Hulzebos, E.H.J., Arets, B., Hebestreit, H., et al. 2015. Physical activity assessment in cystic fibrosis: A position statement. *J. Cyst. Fibros.* 14(6): e25–e32. doi:10.1016/j.jcf.2015.05.011. PMID:26219990.
- DePew, Z.S., Karpman, C., Novotny, P.J., and Benzo, R.P. 2013. Correlations between gait speed, 6-minute walk distance, physical activity, and self-efficacy in patients with severe chronic lung disease. *Respir. Care*, 58(12): 2113–2119. doi:10.4187/respcare.02471. PMID:23696689.
- Dufresne, V., Knoop, C., Van Muylem, A., Malfroot, A., Lamotte, M., Opdekamp, C., et al. 2009. Effect of systemic inflammation on respiratory and limb muscle strength and bulk in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180(2): 153–158. doi:10.1164/rccm.200802-2320C. PMID:19342416.
- Elborn, J.S., Cordon, S.M., Western, P.J., Macdonald, L.A., and Shale, D.J. 1993. Tumour necrosis factor-alpha, resting energy expenditure and cachexia in cystic fibrosis. *Clin. Sci. Lond.* 85(5): 563–568. doi:10.1042/cs0850563. PMID:8287644.
- Elkin, S.L., Williams, L., Moore, M., Hodson, M.E., and Rutherford, O.M. 2000. Relationship of skeletal muscle mass, muscle strength and bone mineral density in adults with cystic fibrosis. *Clin. Sci. Lond.* 99(4): 309–314. doi:10.1042/cs0990309. PMID:10995596.
- Grimby, G. 1988. Physical activity and effects of muscle training in the elderly. *Ann. Clin. Res.* 20(1–2): 62–66. PMID:3408216.
- Gruber, W., Orenstein, D.M., Braumann, K.M., Paul, K., and Hüls, G. 2011. Effects of an exercise program in children with cystic fibrosis: are there differences between females and males? *J. Pediatr.* 158(1): 71–76. doi:10.1016/j.jpeds.2010.07.033. PMID:20833400.
- Gruet, M. 2018. Fatigue in Chronic Respiratory Diseases: Theoretical Framework and Implications For Real-Life Performance and Rehabilitation. *Front. Physiol.* 9: 2185. doi:10.3389/fphys.2018.01285. PMID:30283347.
- Gruet, M., Troosters, T., and Verges, S. 2017. Peripheral muscle abnormalities in cystic fibrosis: Etiology, clinical implications and response to therapeutic interventions. *J. Cyst. Fibros.* 16(5): 538–552. doi:10.1016/j.jcf.2017.02.007. PMID:28262570.
- Karpman, C., DePew, Z.S., LeBrasseur, N.K., Novotny, P.J., and Benzo, R.P. 2014. Determinants of gait speed in COPD. *Chest*, 146(1): 104–110. doi:10.1378/che.13-2017. PMID:24522522.
- Kerem, E., Reisman, J., Corey, M., Canny, G.J., and Levison, H. 1992. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 326(18): 1187–1191. doi:10.1056/NEJM199204303261804. PMID:1285737.
- Kon, S.S.C., Patel, M.S., Canavan, J.L., Clark, A.L., Jones, S.E., Nolan, C.M., et al. 2013. Reliability and validity of 4-metre gait speed in COPD. *Eur. Respir. J.* 42(2): 333–340. doi:10.1183/09031936.00162712. PMID:23222875.
- Konstan, M.W., Wagener, J.S., VanDevanter, D.R., Pasta, D.J., Yegin, A., Rasouliyan, L., and Morgan, W.J. 2012. Risk factors for rate of decline in FEV1

Pagination not final (cite DOI) / Pagination provisoire (citer le DOI)

6

Appl. Physiol. Nutr. Metab. Vol. 00, 0000

- in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **11**(5): 405–411. doi:10.1016/j.jcf.2012.03.009. PMID:22561369.
- Lee, T.W.R., Brownlee, K.G., Conway, S.P., Denton, M., and Littlewood, J.M. 2003. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* **2**(1): 29–34. doi:10.1016/S1569-1993(02)00141-8. PMID:15463843.
- McKone, E.F., Goss, C.H., and Aitken, M.L. 2006. CFTR Genotype as a Predictor of Prognosis in Cystic Fibrosis. *Chest* **130**(5): 1441–1447. doi:10.1378/chest.130.5.1441. PMID:17099022.
- Miller, M.R., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., et al.; ATS/ERS Task Force. 2005. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* **26**(2): 319–338. doi:10.1183/09031936.05.00034805. PMID:16055882.
- Orenstein, D.M., and Nixon, P.A. 1991. Exercise performance and breathing patterns in cystic fibrosis: male-female differences and influence of resting pulmonary function. *Pediatr. Pulmonol.* **10**(2): 101–105. doi:10.1002/ppul.1950100211. PMID:2030917.
- Pinet, C., Cassart, M., Scillia, P., Lamotte, M., Knoop, C., Casimir, G., et al. 2003. Function and bulk of respiratory and limb muscles in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **168**(8): 989–994. doi:10.1164/rccm.200303-398OC. PMID:12829457.
- Radtke, T., Hebestreit, H., Puhan, M.A., and Kriemler, S. 2017. The 1-min sit-to-stand test in cystic fibrosis - Insights into cardiorespiratory responses. *J. Cyst. Fibros.* **16**(6): 744–751. doi:10.1016/j.jcf.2017.01.012. PMID:28188010.
- Reid, K.F., Pasha, E., Doros, G., Clark, D.J., Patten, C., Phillips, E.M., et al. 2014. Longitudinal decline of lower extremity muscle power in healthy and mobility-limited older adults: influence of muscle mass, strength, composition, neuromuscular activation and single fiber contractile properties. *Eur. J. Appl. Physiol.* **114**(1): 29–39. doi:10.1007/s00421-013-2728-2. PMID:24122149.
- Rietschel, E., van Koningsbruggen, S., Fricke, O., Semler, O., and Schoenau, E. 2008. Whole body vibration: a new therapeutic approach to improve muscle function in cystic fibrosis? *Int. J. Rehabil. Res. Int. Z. Rehabil. Rev. Int. Rech. Readaptation* **31**(3): 253–256. doi:10.1097/MRR.0b013e3282fb783d. PMID:18708849.
- Ruiz-Cárdenas, J.D., Rodríguez-Juan, J.J., Smart, R.R., Jakobi, J.M., and Jones, G.R. 2018. Validity and reliability of an iPhone App to assess time, velocity and leg power during a sit-to-stand functional performance test. *Gait Posture*, **59**: 261–266. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.10.029. PMID:29102856.
- Sahlberg, M.E., Svantesson, U., Thomas, E.M.L.M., and Strandvik, B. 2005. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest*, **127**(5): 1587–1592. doi:10.1378/chest.127.5.1587. PMID:15888832.
- Sahlberg, M., Svantesson, U., Magnusson Thomas, E., Andersson, B.A., Saltin, B., and Strandvik, B. 2008. Muscular strength after different types of training in physically active patients with cystic fibrosis. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **18**(6): 756–764. doi:10.1111/j.1600-0838.2007.00691.x. PMID:18208434.
- Savi, D., Quattrucci, S., Di Paolo, M., Leggieri, E., D'Alù, V., De Biase, R., et al. 2015. WS14.6 Gender differences and exercise performance in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **14**: S28. doi:10.1016/S1569-1993(15)30089-8.
- Schluchter, M.D., Konstan, M.W., Drumm, M.L., Yankaskas, J.R., and Knowles, M.R. 2006. Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**(7): 780–786. doi:10.1164/rccm.200512-1919OC. PMID:16858011.
- Selvadurai, H.C., Allen, J., Sachinwalla, T., Mcauley, J., Blimkie, C.J., and Van Asperen, P.P. 2003. Muscle function and resting energy expenditure in female athletes with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **168**(12): 1476–1480. doi:10.1164/rccm.200303-363OC. PMID:14500260.
- Sheppard, E., Chang, K., Cotton, J., Gashgarian, S., Slack, D., Wu, K., et al. 2019. Functional tests of leg muscle strength and power in adults with cystic fibrosis. *Respir. Care*, **64**(1): 40–47. doi:10.4187/respcare.06224. PMID:30254046.
- Sweezey, N.B., and Ratjen, F. 2014. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen. *Pediatr. Pulmonol.* **49**(4): 309–317. doi:10.1002/ppul.22967. PMID:24339235.

**EFICACIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA:
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA**

**XVIII CONGRESO NACIONAL DE FISIOTERAPIA UCAM: FISIOTERAPIA
CARDIORESPIRATORIA
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA**

Abril 2016



José Alarcón Teruel, Secretario General de la **Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)**

CERTIFICA:

Que según la información facilitada por Dña. María Antonia Murcia González, Presidenta del Comité Científico del XVIII Congreso Nacional de Fisioterapia de la UCAM, con el tema: Fisioterapia Cardiorrespiratoria, celebrado en los días 27 y 28 de Abril de 2016,

Dña. María Del Mar Martínez García, Dña. Silvana Loana de Oliveira Sousa han presentado la **COMUNICACIÓN CIENTÍFICA**, en la modalidad comunicación ORAL, con título:

“Eficacia del ejercicio físico en pacientes con fibrosis quística: revisión bibliográfica actualizada”

Y para que conste y surtan los efectos oportunos, se firma y se expide la presente en Murcia, a 28 de Abril de 2016.

A blue ink signature of José Alarcón Teruel, the General Secretary of UCAM.

El Secretario General



A blue ink signature of María Antonia Murcia González, Presidenta del Comité Científico.

La presidenta del Comité Científico

**XVIII Congreso Nacional de Fisioterapia UCAM:
Fisioterapia Cardiorrespiratoria**

**EFFECTOS DEL ENTRENAMIENTO MUSCULAR RESPIRATORIO EN JUGADORES DE
FÚTBOL REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**III JORNADAS INVESTIGACIÓN Y DOCTORADO
UNIVERSIDAD CATÓLICA MURCIA**

Junio 2017



D. José Alarcón Teruel, Secretario General de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)

CERTIFICA:

Que según la información facilitada por el Comité Organizador de las *III Jornadas de Investigación y Doctorado: Reconocimiento de los Doctores en el Mercado Laboral* de la EIDUCAM, celebradas el día 16 de junio de 2017.

D. Felipe León Morillas, Silvana Loana De Oliveira Sousa, M^a Victoria Palop Montoro, María Del Mar Martínez García y Martha Cecilia León Garzón han realizado una comunicación oral de un artículo científico relevante: "Efectos del entrenamiento muscular respiratorio en jugadores de fútbol. revisión bibliográfica."

Y para que conste y surtan los efectos oportunos, se firma y se expide la presente en Murcia, a 16 de junio de 2017.

José Alarcón Teruel
El Secretario General



Estrella Núñez Delicado
La presidenta del Comité Organizador

**III Jornadas de Investigación y Doctorado: Reconocimiento de los
Doctores en el Mercado Laboral**

**EFFECTOS DE LA ACUPUNTURA EN LA FUNCIÓN PULMONAR DE PACIENTES CON
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**II CONGRESO INTERDISCIPLINAR DE JÓVENES INVESTIGADORES.
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Octubre 2018

**II CONGRESO INTERDISCIPLINAR DE
JÓVENES INVESTIGADORES**

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Cristina Sánchez López, Vicerrectora de Estudiantes, D. Francisco Esquembre Martínez,
Vicerrector de Investigación y Transferencia, y D. Gabriel Lozano Reina, Secretario de la
Asociación de Jóvenes Investigadores de la Universidad de Murcia (AJIUM)

CERTIFICAN QUE

María del Mar Martínez García

Ha desarrollado la **comunicación oral** "Efectos de la acupuntura en la función pulmonar de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión sistemática." en el **II Congreso Interdisciplinar de Jóvenes Investigadores**, celebrado en la Facultad de Educación de la Universidad de Murcia los días 22 y 23 de octubre de 2018.

Murcia, 23 de octubre de 2018


Fdo.: D^a. Cristina Sánchez López
Vicerrectora de Estudiantes


Fdo.: D. Francisco Esquembre Martínez
Vicerrector de Investigación y Transferencia


Fdo.: D. Gabriel Lozano Reina
Secretario de AJIUM

 Asociación de Jóvenes Investigadores
de la Universidad de Murcia (AJIUM)
Cif. 073744039

**INFLUENCIA DE LA BRECHA DE GÉNERO EN LA FUERZA MUSCULAR PERIFÉRICA EN
LA FIBROSIS QUÍSTICA**

**II CONGRESO INTERDISCIPLINAR DE JÓVENES INVESTIGADORES.
UNIVERSIDAD DE MURCIA**

Marzo 2020



Martínez-García MDM, Rodríguez-Juan JJ, Ruiz-Cárdenas JD.

HAN PRESENTADO LA COMUNICACIÓN ORAL TITULADA
Influencia de la brecha de género sobre la fuerza y movilidad funcional en pacientes con fibrosis quística
EN EL II CONGRESO INTERNACIONAL SOBRE PRESCRIPCIÓN Y PROGRAMACIÓN
DE DEPORTE Y DE EJERCICIO EN LA ENFERMEDAD CRÓNICA

CON UNA DURACIÓN DE 1,5 CRÉDITOS ECTS

Realizado en Murcia el 05 y 06 de marzo de 2020

Por la Cátedra Internacional de Medicina del Deporte de la Universidad Católica San Antonio de Murcia

*Dr. D. Pedro Manonelles Marqueta
Presidente del Comité Organizador*

José Alarcón Teruel
Secretario general de la UCAM

**INFLUENCIA DE LA BRECHA DE GÉNERO SOBRE LA DEBILIDAD MUSCULAR EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA**

**II JORNADA NACIONAL DE FISIOTERAPIA EN ATENCIÓN HOSPITALARIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL**

Octubre 2019

Influencia de la brecha de género sobre la debilidad muscular en pacientes con fibrosis quística

Juan D. Ruiz-Cárdenas*; María del M. Martínez-García; Ángeles Fernández-Cadenas; Juan J. Rodríguez-Juan.
Facultad de Ciencias de la Salud, Grado en Fisioterapia, Universidad Católica de Murcia.
Correspondencia: jdrui@ucam.edu

Hospital Universitario
Ramón y Cajal

«Las mujeres con fibrosis quística sufren una pérdida de fuerza y funcionalidad más temprana en comparación con los hombres»



Utiliza tu cámara para descargar el texto completo

Martínez-García MM, Rodríguez-Juan JJ, Ruiz-Cárdenas JD. Influence of sex gap on muscle strength and functional mobility in patients with cystic fibrosis. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2019; in press.



WE CAN DO IT!

Introducción

- Se denomina «brecha de género» a una mayor morbilidad en la mujer con fibrosis quística (FQ) (1,2).
- Factores hormonales conllevan a una tasa más alta y temprana de infecciones respiratorias generando un perfil inflamatorio crónico en la mujer con FQ (3).
- La mayoría de las investigaciones están centradas en el sistema respiratorio, pero poco se conoce sobre la influencia de esta brecha en la debilidad muscular periférica.

Objetivos

- Determinar si existen diferencias en la fuerza muscular y la funcionalidad entre hombres y mujeres con FQ respecto a sus controles sanos.
- Relacionar estas posibles diferencias con la función pulmonar en pacientes con FQ.

Métodos

- Muestra n = 76:
 - 38 pacientes con FQ (21 mujeres) y 38 controles sanos.
 - Emparejados por edad, sexo, estado nutricional y nivel de actividad física.
- Debilidad muscular valorada con:
 - Fuerza de agarre.
 - Velocidad de marcha (4 metros).
 - Sit-to-stand test: Tiempo, velocidad y potencia generada.
- Valores espirométricos: FEV₁: 90% FVCp: 99%

Resultados

- En un análisis sin categorizar por sexos, se encontraron diferencias (-10% al -24%) para las variables STS y velocidad de marcha a favor del grupo control, pero **no para la fuerza de agarre**.
- En un análisis categorizado por sexos, las mujeres mostraron **debilidad muscular en todas las variables** mientras que los hombres únicamente las mostraron para las variables STS (Figura 1).
- Adicionalmente, **las mujeres** mostraron relaciones entre la debilidad muscular y la función pulmonar ($|r| = 0,45-0,49$; $p < 0,05$), pero no fue así en el caso de los hombres.

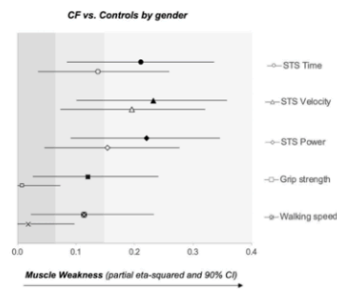


Figura 1. Tamaño de efecto para las comparaciones entre grupos con respecto al género. La debilidad muscular es interpretada utilizando el estadístico eta-cuadrado parcial y el intervalo de confianza al 90%. Los símbolos negros representan a las mujeres mientras que los blancos representan a los hombres. Las áreas grises son interpretadas como tamaños del efecto pequeño, mediano o grande, siendo a mayor claridad mayor tamaño de efecto.

Conclusiones

- Se observaron diferencias en la fuerza y la movilidad funcional predominantemente en las mujeres con FQ.
- Estos resultados sugieren un efecto importante de la brecha de género en la debilidad muscular y la movilidad funcional en pacientes con FQ.

Referencias

- Kerem E, Reisman J, Corey M, Carry GJ, LeVison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Apr 30;326(18):1187-91.
- Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasoulyan L, et al. Risk factors for rate of decline in fev1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012 Sep;11(5):405-11.
- Sweezey NB, Rajten F. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Apr;49(4):309-17.

**II JORNADA NACIONAL DE FISIOTERAPIA EN ATENCIÓN
HOSPITALARIA HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL**

“Hacia la innovación y excelencia en fisioterapia”

D. Juan Diego Ruiz Cárdenas, D^a María del Mar Martínez García,
D^a Ángeles Fernández Cadenas y D. Juan José Rodríguez-Juan
han participado con el Póster: ***“Influencia de la brecha de
género sobre la debilidad muscular en pacientes con
fibrosis quística.”***

Madrid, 17 de Octubre de 2019

Firmado digitalmente por MARIA CRISTINA MARTIN MARTIN
Organización: COMUNIDAD DE MADRID
Huella dig.: f9ac0b496845984af8e989553bb4b579ae8274ac

Fdo. D^a Cristina Martín Martín
DIRECTORA DE ENFERMERÍA



La autenticidad de este documento se puede comprobar en www.madrid.org/csv
mediante el siguiente código seguro de verificación: 0689060178749315099873



**INFLUENCIA DE LA BRECHA DE GÉNERO EN LA FUERZA MUSCULAR PERIFÉRICA
EN LA FIBROSIS QUÍSTICA**

**VI JORNADAS DE INVESTIGACIÓN Y DOCTORADO
UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MURCIA**

Junio 2020

INFLUENCIA DE LA BRECHA DE GÉNERO EN LA FUERZA MUSCULAR PERIFÉRICA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

Martínez-García MM ^(1, 2); Rodríguez-Juan JJ ⁽¹⁾; Ruiz-Cárdenas JD ⁽¹⁾.
⁽¹⁾ Facultad de Ciencias de la Salud, Grado en Fisioterapia, Universidad Católica de Murcia.
⁽²⁾ Asociación de fibrosis quística Región de Murcia (AMFQ)

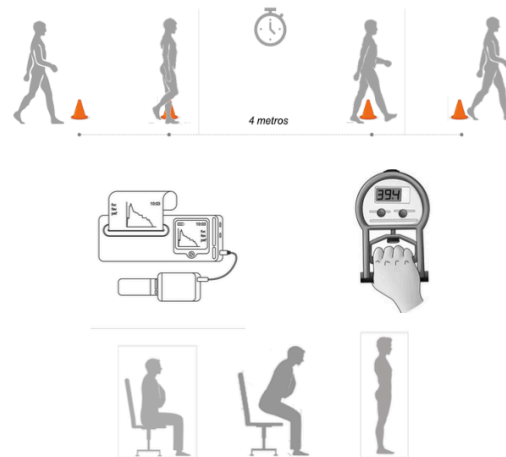
26 de junio de 2020

Introducción

Aunque el pronóstico de la fibrosis quística (FQ) ha continuado mejorando en las últimas décadas, aún existe una desventaja en la morbilidad y mortalidad de las mujeres con FQ denominada «brecha de género» (1,2). Se han propuesto varios factores que desencadenan esta brecha, como las hormonas sexuales que conducen a una tasa más alta y temprana de infecciones con *Pseudomonas aeruginosa* generando un perfil inflamatorio crónico (3). Si bien el enfoque de la brecha de género se ha centrado en el sistema respiratorio, poco se conoce sobre su influencia en la fuerza muscular periférica.

Objetivos

Determinar si existen diferencias en la fuerza de agarre y la movilidad funcional determinadas a partir de la velocidad de marcha y la prueba Sit-to-stand (STS) entre pacientes con FQ y controles sanos con respecto al sexo y relacionar estas mediciones con la función pulmonar en pacientes con FQ.



Métodos

Se incluyeron 38 pacientes con FQ (21 mujeres) de 18 a 65 años con afectación pulmonar normal a moderada (FEV1p: 90% FVCp: 99%) y 38 controles sanos emparejados por edad, sexo, estado nutricional y nivel de actividad física. La debilidad muscular se evaluó a través de la fuerza de agarre; la velocidad de marcha; así como el tiempo, la velocidad y la potencia muscular generada durante la prueba STS. Adicionalmente, se utilizó un espirómetro para valorar la función pulmonar. Los datos utilizados fueron expresados en porcentajes del predicho.

Resultados

En un análisis sin discriminar por sexo, los pacientes con FQ mostraron diferencias en las variables de STS y en la velocidad de marcha, pero no en la fuerza de agarre en comparación con los controles sanos. Considerando el análisis por sexo, las mujeres con FQ mostraron debilidad muscular para todas las variables analizadas, mientras que los hombres solo mostraron diferencias en las variables de STS. Las mujeres con FQ mostraron una relación moderada entre la debilidad mufunción pulmonar ($|r| = 0,45-0,49$; $p \leq 0,05$) mientras scular y la que no se observaron relaciones para los hombres. La influencia de la infección crónica con *Pseudomonas aeruginosa* y la insuficiencia pancreática sobre la debilidad muscular fue similar en ambos sexos.

Conclusiones

Las diferencias en la fuerza muscular y la movilidad funcional se observaron predominantemente en mujeres con FQ. Estos resultados sugieren un efecto importante de la brecha de género en la debilidad muscular en pacientes con FQ. *ClinicalTrials.gov: NCT03524859*

Bibliografía

1. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992 Apr 30;326(18):1187-91.
2. Konstan MW, Wagener JS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Yegin A, Rasouliyan L, et al. Risk factors for rate of decline in fev1 in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012 Sep;11(5):405-11.
3. Sweeney NB, Ratjen F. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Apr;49(4):309-17.



D. José Alarcón Teruel, Secretario General de la Universidad Católica San Antonio de Murcia (UCAM)

CERTIFICA

Que según la información facilitada por el Comité Organizador de las VI Jornadas de Investigación y Doctorado:
ODS con Ciencia, celebradas el día 26 de junio de 2020.

María del Mar Martínez García Martínez García; Juan José Rodríguez Juan; Juan Diego Ruíz Cárdenas

ha presentado en la modalidad Póster la comunicación científica:

Influencia de la brecha de género en la fuerza muscular periférica en la fibrosis quística

Y para que conste y surtan los efectos oportunos, se firma y se expide la presente en Murcia, a 26 de junio de 2020.

José Alarcón Teruel
Secretario General UCAM

Estrella Núñez Delicado
Vicerrectora de Investigación
Directora de la Escuela Internacional de Doctorado UCAM

